Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Schulte

Der Einfluß von Licht und Lebensordnung auf den 24–Stunden–Rhythmus

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Antje Sontag

aus Kiel

1969

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. W. Schulte

Der Einfluß von Licht und Lebensordnung auf den 24-Stunden-Rhythmus.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

A n t j e S o n t a g

aus Kiel

Druck: Lüdke bei der uni - 2 Hamburg 13 - Schlüterstr. 52-54

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Graumann

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Langen
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Schulte

Inhaltsverzeichnis

Seite

Vorwort

A. Einführung 1

B. Grundlagen der 24-Stunden-Rhythmik in Hinsicht auf ihre Stabilisierung 7

1. Erklärung der Entstehung der Tag-Nacht-Rhythmik 7

2. Die 24-Stunden-Rhythmik 11

3. Der Sinn der endogenen Komponente 18

4. Der Zeitgeber Licht und die Einregulierung der circadianen Rhythmik auf den 24-Stunden-Tag 21

5. Die sozialen Zeitgeber 26

C. Wirkung und Wirkungswege des Lichtes im Körper 32

1. Funktionsrhythmik der Nebenniere und Hypophyse 35

2. Wirkungswege des Lichtzeitgebers 41

3. Rhythmus und Regelung 45

4. Schlafen und Wachen 53

5. Die Bedeutung des Hell-Dunkel-Wechsels für den Körper 62

D. Zusammenfassung 65

Abkürzungsverzeichnis 68

Literaturverzeichnis 69

Lebenslauf

Der Einfluß von Licht und Lebensordnung auf den 24-Stunden-Rhythmus

Literaturübersicht

Vorwort

In geographischen Räumen mit fehlendem Hell-Dunkel-Wechsel treten häufiger Störungen innerhalb der vegetativen Funktionen auf als in einer Umwelt mit einem natürlichen periodischen Wechsel von Dunkelheit und Helligkeit. Auffällig wird das Auftreten der Störungen dann, wenn Menschen, an einen Tag mit regelmäßiger, wenn auch jahreszeitlich geringfügig unterschiedlicher Hell-Dunkel-Verteilung gewöhnt, sich einer völlig anderen Tagesordnung plötzlich anpassen müssen. Diese Erfahrung haben Teilnehmer von Expeditionen in die Räume nördlich des Polarkreises gemacht.

Wie ausgiebige Untersuchungen unter Nachahmung einer äußerlich gleichen oder ähnlichen Situation ergaben, beruhen die Störungen auf Veränderungen der vegetativen Funktionsrhythmik, die, aus welchen Gründen auch immer, in ihrem normalen Verhalten beeinflußt, Abweichungen in ihrem zeitlichen Verlauf aufweist.

Ursachen und Zusammenhänge zwischen dem Verhalten vegetativer Funktionen und der äußeren Hell-Dunkel-Verteilung zu finden und zu klären suchen, sollte Aufgabe einer Forschungsarbeit in einer möglichst nördlich des Polarkreises gelegenen Stadt Europas sein, in der, soziologisch gesehen, ein auf den 24-Stunden-Rhythmus eingestelltes Tagesgeschehen abläuft, im übrigen aber die durch die geographische Lage bedingten Hell-Dunkel-Verhältnisse vorliegen. Dabei sollte die wissenschaftliche Fragestellung dahingehend ausgerichtet werden, ob und in welchem Ausmaß die natürlich weiterlaufenden Lebensgewohnheiten des Menschen im Rahmen einer veränderten äußeren Umwelt Einfluß auf das Vegetativum nehmen können. Wohl

ergaben künstlich geschaffene Situationen, in welchen die Versuchspersonen isoliert und von Zeitgebern unabhängig gemacht wurden, bisher schon eindringliche Befunde. Letztlich ist aber die Versuchssituation, weil künstlich geschaffen, ein Artefakt, das gerade dann nicht zu übersehen ist, wenn soziologische Faktoren mit berücksichtigt werden sollen.

Gleichzeitig muß hierbei das unterschiedliche Reagieren der einzelnen Körperbautypen interessieren, die ja durch unterschiedliche Reaktionsbereitschaften gekennzeichnet sind. Eine der Fragen sollte sein, in welcher Weise die einzelnen Konstitutionstypen auf die verschiedenen, die vegetative Rhythmik beeinflussenden Zeitgeber reagieren in einer Situation, in der der Lichtreiz nicht synchron mit der übrigen 24-Stunden-Periodik verläuft. Es taucht somit die Frage auf: wie verhalten sich die vegetativen Regulationen bei den verschiedenen Konstitutionstypen, wenn der Hell-Dunkel-Wechsel mit der 24-Stunden-Periodik des Organismus und dem normalen Tagesablauf nicht übereinstimmt.

Da diese Fragen bisher nicht untersucht wurden, ihnen mit der zunehmenden Besiedlung nordeuropäischer Räume aber auch eine steigende praktische Bedeutung zukommt, waren darauf abgestellte Untersuchungen geplant.

Eine Einführung und Übersicht über das Gebiet der 24-Stunden-Rhythmik mit besonderem Bezug zum natürlichen Hell-Dunkel-Wechsel soll diese Arbeit geben.

Einführung

In den letzten 50 Jahren hat der Begriff der 24-Stunden-Rhythmik im Rahmen der Medizin immer mehr Bedeutung erlangt und Beachtung gefunden.

Einige Biologen hatten zwar schon seit dem 18. Jahrhundert einen Tag-Nacht-Rhythmus im Leben der Pflanzen erkannt, und sie haben, zunächst vereinzelt, in verschiedenen Experimenten diesen Rhythmus zu beweisen versucht. Diese Untersuchungen blieben auch keineswegs auf Pflanzen beschränkt, sondern es wurden in zunehmendem Maße verschiedene Tierarten als Forschungsobjekte herangezogen. Jedoch konnten erst sehr viel später - auf Grund umfassender experimenteller Untersuchungen - eindeutige und überzeugende Aussagen über eine biologische 24-Stunden-Rhythmik gemacht werden.

Die Ergebnisse zusammenfassend und verallgemeinernd erklärte FRÖHLICH 1911: Der Rhythmus ist die Grundeigenschaft alles Lebensgeschehens (nach WACHHOLDER[1]). Über Pflanzen und Tiere hinaus unterliegt also auch der menschliche Organismus einer rhythmischen Ordnung.

So wie die Wahl der Forschungsobjekte eine Erweiterung bis hin zum Menschen erfuhr, so erweiterte sich auch das Forschungsfeld selbst. Zwar hatte sich die Biologie schon früh mit der Anpassung der Organismen an die <u>räumlichen</u> Bedingungen der Umwelt beschäftigt. Mit der Annahme einer biologischen Rhythmik mußte sie sich darüberhinaus der Anpassung der Organismen an die <u>zeitliche</u> Ordnung der Umgebung widmen, d.h. einer Einordnung in den Tages- und Jahresgang des äußeren Geschehens (BÜNNING[3]). In diesem Sinne kann die Aussage von KLAGES gewertet werden:

die Wesensmerkmale des Rhythmus könnten an "Raumgestalten" ebenso wie an "Zeitverläufen" erörtert werden (KLAGES).Die Biologie mußte eine Entwicklung durchmachen vom statischen, morphologischen Denken zu einer dynamischen Physiologie (SOLLBERGER[1]). Auf Grund dieser Zeit-Raum-Beziehung und der Stellung des Organismus in dieser Relation, wird FRAUCHINGERs Definition des Rhythmus, die auf der Zusammenfassung von KLAGES Gedanken fußt, für die Rhythmusforschung in der Biologie anwendbar: Rhythmus ist die zeitliche oder räumliche Wiederkehr des Ähnlichen.

Erkenntnisse aus anderen Gebieten der Naturwissenschaft übten mit der Zeit auf die Rhythmusforschung großen Einfluß aus. Besonders aus der Physik wurde vieles auf Verhalten und Auswirkungen von Rhythmen übertragen, nicht nur inhaltlich, sondern auch im Wortlaut angewandt. Der Begriff des Rhythmus allerdings entstammt zunächst dem ästhetischen Bereich und wurde später dem der Kunst entnommen (WACHHOLDER[1]).

Wenn auch eine Rhythmik im Leben des Menschen schon in früher Menschheitsgeschichte selbstverständlich war - schließlich waren die Menschen schon immer einem Wechsel von Tag und Nacht unterworfen - so ist ihre Bedeutung für die Medizin doch erst spät offensichtlich geworden. 1798 schrieb HUFELAND in seinem Buch "Die Kunst das menschliche Leben zu verlängern":

"Die 24stündige Periode, welche durch die regelmäßige Umdrehung unseres Erdkörpers auch allen seinen Bewohnern mitgeteilt wird, zeichnet sich besonders in der physischen Ökonomie des Menschen aus. In allen Krankheiten äußert sich diese regelmäßige Periode, und alle anderen so wunderbar pünktlichen Termine in unserer physischen Geschichte werden im Grunde durch diese 24stündige Periode bestimmt. Sie ist gleichsam die Einheit unserer natürlichen Chronologie."

Nach HUFELAND haben immer wieder Ärzte und For-

scher sich bemüht, die Tag-Nacht-Rhythmik im Menschen zu ergründen, aber sie blieben lange Zeit vereinzelt in ihren Versuchen. In der Fortentwicklung einer systematischen Rhythmusforschung in Medizin und Physiologie des Menschen treten die Namen KLEITMAN, FORSGREN und VÖLKER als eine der ersten hervor. KLEITMAN begann mit Untersuchungen über die Physiologie des Schlaf-Wach-Mechanismus. Seine Studien über die Physiologie des Schlafes und die Abhandlung über Auswirkungen länger andauernder Schlaflosigkeit auf den Menschen erschienen Ende der zwanziger Jahre (KLEITMAN[10, 13, 14, 15]). VÖLKERs Forschungsergebnisse "Über die tagesperiodischen Schwankungen einiger Lebensvorgänge des Menschen" wurden 1927 veröffentlicht und FORSGREN[2, 4, 5] beschrieb zur gleichen Zeit erstmalig einen 24-Stunden-Rhythmus der Lebertätigkeit. Auch MÖLLERSTRÖMs erste Arbeiten fallen in diese Zeit; sein Interesse fanden die Tagesschwankungen des Zuckerspiegels in Blut und Urin beim Diabetiker, und er befaßte sich mit ihrer Bedeutung für die Therapie (MÖLLERSTRÖM[2, 7]). Unter den vielen anderen, die der Rhythmusforschung neuen Antrieb gaben, seien weiterhin JORES und MENZEL erwähnt. JORES systematisierte dieses Gebiet, indem er Beiträge zusammenfaßte und durch eigene Versuchsergebnisse ergänzte; damit wurde ein Überblick über dieses Gebiet gegeben. MENZEL und SCHENK sahen in der "allgemeinen und speziellen Rhythmologie" die verschiedenen physiologischen Körperrhythmen in einem Zusammenhang und sahen eine mögliche Beeinflussung auf sie durch Umweltrhythmen. Ihre Frage aber blieb offen, wie weit die Körperrhythmen durch die Umweltrhythmen beeinflußt würden, ob sie auf Grund äußerer rhythmischer Reize hervorgerufen wären, oder ob sie einer selbständigen inneren Rhythmik gehorchten. BÜNNING nahm zu dieser Frage Stellung, indem er feststellte, daß auf Grund der

Eigenschaft des Protoplasmas, auf Reize rhythmisch zu reagieren, die Körperrhythmen als teilweise "exogen" aufgefaßt werden müßten, daß sie aber nicht notwendigerweise exogen zu sein brauchten (nach SUTERMEISTER).

Gerade diese Frage, eine der Kernfragen in der Rhythmusforschung, wurde auf vielfache Weise zu erklären versucht. Doch wie auf vielen anderen Gebieten so wechselten auch hier in unübersehbarer Literatur die Ansichten, Begründungen wurden mit Gegengründen widerlegt. Die Beantwortung dieser Frage ist hier deswegen wichtig, weil davon auch das Ausmaß einer Beeinflussung der Rhythmik abhängt.

Sind die Körperrhythmen selbständig, endogen, dann wird vermutlich ein Einfluß von außen geringere Wirkung zeigen. Andererseits wird eine wirksame Beeinflussung von Körperrhythmen, die durch äußere Reize hervorgerufen wären, die exogen wären, leicht beweisbar sein durch eine Veränderung dieser äußeren Reize.

Wie HUFELAND in dem angeführten Zitat erklärt, greift die Umdrehung der Erde in den Ablauf der Funktionen des Körpers ein. Diese zeitlichen Veränderungen in der Umwelt, durch die Erdrotation bewirkt, ermöglichten nach ASCHOFF die Entstehung der 24-Stunden-Rhythmik im Laufe der Evolution (ASCHOFF[14]).

"Mit der Drehung der Erde um ihre Achse ändern sich periodisch die für den Organismus wichtigen Umweltfaktoren, z.B. Belichtung, Temperatur und Luftfeuchte. Alle Lebewesen spiegeln in ihrem Verhalten diesen regelmäßigen Wechsel ihrer Lebensbedingungen wider." (ASCHOFF[13])

Die Menschen passen sich also "an die dynamischen Gegebenheiten ihrer Umwelt und deren Zeitstruktur" an (ASCHOFF[13]). So hat sich wahrscheinlich die physiologische 24-Stunden-Rhythmik, zunächst auf äußere Reize hin reaktiv entstanden, durch genetische Anpassung an die Umgebung herausgebildet (HALBERG[2]).

Bei den Menschen sehr früher Zeit war schon ein Tagesrhythmus allein durch den Wechsel von Helligkeit und Dunkelheit gegeben: am Tage mußten sie auf Jagd nach Beute gehen, um sich am Leben zu erhalten, und sie schliefen nachts, weil die Dunkelheit ihnen eine Betätigung nicht gestattete. Dieser regelmäßige Wechsel von Helligkeit und Dunkelheit, damals unveränderlich, ist durch die künstliche Beleuchtung und durch Flugreisen veränderlich geworden. Darüberhinaus kann der natürliche Hell-Dunkel-Wechsel durch Weltraumflug oder längeren Aufenthalt im U-Boot sogar ausgeschlossen werden; selbst ein Aufenthalt in den Zonen nördlich des Polarkreises wirkt im Sinne einer Umgebung mit konstanten Bedingungen.

Da nun ein regelmäßiger Tag-Nacht-Wechsel die Entstehung einer 24-Stunden-Rhythmik begünstigt oder gar verursacht, muß bei unregelmäßigem Wechsel oder sogar Konstanz der Verhältnisse die Frage auftreten: wie reagiert der Körper auf diese Veränderungen, bleibt die 24-Stunden-Periodik des Körpers unbeeinflußt? Wenn ein Einfluß besteht, welches Ausmaß nimmt dieser dann an? Gibt es außer einem Einfluß von Tag und Nacht, Hell und Dunkel, noch andere Einflüsse, die auf die 24-Stunden-Periodik des menschlichen Körpers einwirken?

Mit der Anpassung des Menschen an den natürlichen Tag-Nacht-Wechsel haben sich auch Arbeit und Ruhe angepaßt, Wachen und Schlafen, und viele vegetative Funktionen. Ebenso unterliegt die Tageseinteilung in der menschlichen Gesellschaft einer Ordnung, die letztlich den Tag-Nacht-Wechsel auf der Erde zur Grundlage hat. Entsprechend dieser äußeren Tageseinteilung sind auch viele Verhaltensweisen der Menschen tageszeitlich gebunden.

Ist ein Einfluß auf die 24-Stunden-Rhythmik möglich, dann müßte festgestellt werden, in welchem

Grade oder ob überhaupt nicht nur vegetative Funktion sondern auch geistig-seelisches Verhalten des Menschen Änderungen aufweist. Dabei könnte durch die Bestimmung des Konstitutionstypes und der durch irgendein Störmoment verursachten Abweichungen gemeinsam mit einer Feststellung der besonderen Art des störenden Faktors Zusammenhänge zwischen Konstitutionstyp und Störfaktor aufgewiesen werden. Doch kann diese Frage erst im Rahmen einer eingehenden experimentellen Untersuchung, wie sie geplant ist, Antwort finden.

Grundlagen der 24-Stunden-Rhythmik in Hinsicht auf ihre Stabilisierung

1. Erklärung der Entstehung der Tag-Nacht-Rhythmik

Da die Menschen sich schon seit frühester Zeit ihren Tag dem Hell-Dunkel-Wechsel entsprechend einrichten und diese Einteilung auf Grund der gleichbleibenden Wiederkehr dieses Tag-Nacht-Wechsels beibehalten mußten, traten bei den ersten Versuchen einer Begründung der Tag-Nacht-Rhythmik deshalb Vermutungen auf, die Rhythmik wäre ganz einfach durch einen Wechsel zwischen dem Bedarf, Nahrung zu sich zu nehmen, und dem nötigen Schlaf, zwischen Tätigkeit und Ruhe hervorgerufen, wobei der Schlaf oder die Ruhe notwendigerweise nachts erfolgten (SOLLBERGER[1]).

Mit zunehmender Erforschung der Rhythmik wurden verschiedene andere Vorgänge als Ursachen für das Zustandekommen der 24-stündlichen Periode angesehen. Eines aber haben alle gemeinsam: es handelt sich bei allen um zwei entgegengesetzte Einstellungen im Organismus, die nach Art eines Pendels aus einem Extrem in das andere schwingen. Die Grundlage dieses rhythmischen Wechsels liegt in dem "Antagonismus und der Polarität innerhalb der vegetativen Steuerungseinrichtungen" (HOFF[5]). Dabei brauchen die Abstände von Extremwert zu Extremwert nicht immer genau gleich zu sein; " wohl aber dürfen die Einzelabstände nicht gar zu stark variieren, sonst verliert der Begriff Rhythmus seinen Sinn " (BERG).

Das Schwingen um eine Ausgangslage, bei dem ein Extremwert durch Kompensation vorübergehend von

dem entgegengesetzten Extrem gefolgt ist, läßt die Gesetzmäßigkeit der Rhythmik erkennen. Nach HOFF ergibt sich die Rhythmik also aus dem Kompensationsprinzip und aus der Polarität von Wirkgruppen (HOFF[1]). Als polare Wirkgruppen im Rahmen der Tagesrhythmik stehen sich gegenüber der ergotrope Sympathicotonus (vergl. HESS und HOFF), die höhere Einstellung des dynamischen Gleichgewichts, also die Verstärkung der endogenen Erregbarkeit (KRAUS), die Notfallfunktion (HESS nach GUTZMLICHER), die Energieabgabe oder -entladung (WACHHOLDER), die Dissimilation (HERING nach KRAUS), Spannung (BÜNNING[4]) und Tätigkeit einerseits und andererseits der trophotrope Parasympathicotonus, die endogene Erregbarkeitsherabsetzung, der Spargang, die Energiespeicherung oder -aufladung, die Assimilation, Entspannung und Ruhe. Alle diese entgegengesetzten vegetativen Typen stellen nach HILDEBRANDT[2] die "polaren Grundformen der vegetativen Regulation" dar.

Auch der Tag selbst weist polare Einstellungen auf, die sich z.B. äußern in Helligkeit und Dunkelheit, in höherer und niedrigerer Außentemperatur, in geringerer und stärkerer Luftfeuchte, in Luftdruckunterschieden und anderen Faktoren der physikalischen Umwelt.

Nun lassen sich dieser durch die Erddrehung bedingten äußeren Polarität die entgegengesetzten Wirkgruppen der vegetativen Steuerung zuordnen: nachts in der passiven Phase ruht und schläft der Mensch, tagsüber in seiner aktiven Phase verrichtet er seine Arbeit; und zwar wiederholt sich das Verhältnis einer nächtlichen passiven Tendenz zu einer aktiven Tendenz während des Tages in regelmäßigem Wechsel. Der Körperrhythmik entspricht also eine Umweltrhythmik.

Wäre die zeitliche Zuordnung der polaren vege-

tativen Wirkgruppen zueinander, ihre tagesperiodische Wiederkehr, endogen im Körper verankert, so bliebe unabhängig vom äußeren Tag der 24-Stunden-Rhythmus immer bestehen. Wäre aber der Wechsel der polaren Wirkgruppen allein abhängig von den Außenweltsbedingungen, so müßte trotzdem der 24-Stunden-Rhythmus erhalten bleiben, da Tag und Nacht in regelmäßiger Folge sich wiederholen. Der 24-Stunden-Rhythmus im Menschen ist also unter normalen Bedingungen unverändert gleich. Normalerweise, d.h. der natürlichen, durch stabile Hell-Dunkel-Verhältnisse bedingten Gewohnheit des Menschen entsprechend, ist also die Nacht die Ruhephase und der Tag die Aktivitätsphase der menschlichen 24-Stunden-Rhythmik.

Aber nicht alle vegetativen Funktionen streben zu einer bestimmten Zeit einer bestimmten Phase zu, auch weisen nicht alle Funktionen nachts eine parasympathische Einstellung auf. Wohl gibt es gesetzlich gekoppelte rhythmische Vorgänge, wie Kreatinin- und Harnstoffausscheidung im Urin, Galleausscheidung und Glykogengehalt der Leber (MENZEL[6]), andererseits brauchen selbst kausal verknüpfte Funktionsabläufe nicht notwendigerweise parallel zu verlaufen. Wenn trotzdem die vegetative 24-Stunden-Rhythmik grob in eine Phase erhöhter Aktivität, entsprechend dem Tage, und eine Phase verminderter Aktivität, gleich der Nacht, eingeteilt wird, so heißt das also nicht, daß alle Funktionen bei einem Wechsel vom Tag zur Nacht gleichsinnig und gleichgerichtet verändert werden. Tatsächlich zeigen Simultanuntersuchungen der Tagesschwankungen verschiedener Funktionen keine vegetative Gesamtumschaltung für alle Funktionsglieder im normalen Tagesgang (BOCHNIK[1]).

Auf die Beschreibung der Muster einzelner tagesperiodischer Abläufe soll hier verzichtet werden;

eine ausführliche Zusammenstellung der Literatur bringt SOLLBERGER in seinem Werk über die Rhythmusforschung: "Biological Rhythm Research".

2. Die 24-Stunden-Rhythmik

Schon bei leichten Abweichungen der Lebensgewohnheiten des Menschen vom normalen Tagesverlauf, z.B. bei verlängerter abendlicher oder gar Nachtarbeit, tritt die Frage nach der Natur der 24-Stunden-Rhythmik auf. Wäre sie endogen, d.h. selbständig freilaufend ohne Beziehung zur Außenweltrhythmik, dann wäre Nachtarbeit wegen des Vorherrschens der trophotropen, passiven Phase nicht nur erschwert, sondern sogar gesundheitsgefährdend. Wäre die 24-Stunden-Rhythmik hingegen exogen, dann wäre eine Anpassung an die umgekehrte Zeiteinteilung auf Grund der Beleuchtung des Arbeitsplatzes vielleicht möglich, die 24-Stunden-Rhythmik würde sich vielleicht der künstlichen Tageseinteilung angleichen können.

Gewiß wären in beiden Fällen Schwierigkeiten gegeben: einmal in der Richtung, daß keine Anpassung erfolgte, daß also Arbeit in einer Phase verminderter Aktivität zu leisten, und Schlaf in einer Phase erhöhter Gesamtaktivität zu erreichen wäre; zum anderen wäre es fraglich, ob die künstliche Beleuchtung nachts und Verdunkelung tagsüber den natürlichen Tag-Nacht-Wechsel an Reizwirkung übertreffen könnte, um dessen Bedeutung ganz ausschalten zu können.

Beide Möglichkeiten, endogen oder exogen, wurden zu Beginn der Erforschung des 24-Stunden-Rhythmus zu beweisen versucht.

Zunächst überwog die Annahme einer alleinigen Abhängigkeit von äußeren Faktoren, wie Achsendrehung der Erde, Hell-Dunkel-Wechsel, Temperaturschwankungen, erdmagnetische Veränderungen und vieles mehr (STOPPEL u.a.); LINKE schlug vor, von einem "remanenten" oder "erzwungenen" Rhythmus zu sprechen, da das, was nach Ausschaltung äußerer Faktoren übrig

bleibe, nicht als "endogen" bezeichnet werden könne; Auch DE RUDDER hob hervor, daß die Periode von genau 24 Stunden und die Bindung an die Ortszeit für einen exogenen Vorgang spreche (nach BERG).

Dagegen verlegte JORES als einer der ersten die Ursache der Tagesperiodik in den Körper selbst. Versuche an Pflanzen und Tieren haben nämlich ergeben, daß selbst bei konstanten Umgebungsbedingungen eine Rhythmik erhalten bleibt. Auch Untersuchungen am Menschen bei angestrebten konstanten Außenweltsbedingungen, z.B. in Höhlen (LEWIS, LOBBAN, MILLS, CONROY), in abgeschlossenen Bunkern (ASCHOFF, VON EIFF) oder in arktischen Gebieten (LEWIS, LOBBAN, KLEITMAN, SHARP, MARTEL u.a.) konnten eine Rhythmik nachweisen, die unabhängig von äußeren Reizen bestehen bleibt. Diese Rhythmik weicht jedoch in ihrer Periodenlänge von einem 24-Stunden-Tag um einige Minuten bis zu wenigen Stunden ab.

Die nach einiger Übergangszeit sich ausbildende Rhythmik bleibt im weiteren Versuchsverlauf in sich konstant, und es kann diesem Rhythmus keine entsprechende Rhythmik der Außenwelt zugeordnet werden. Da dieser gleichbleibende Rhythmus sich von einem Individuum zum anderen unterscheidet, ASCHOFF[6] spricht von einem Individualmuster der Tagesperiodik, und da kein schwingendes System der äußeren Umgebung sich so verändern kann, daß es zu allen individuell verschiedenen Rhythmen phasengleich laufen könnte, deshalb muß dieser Rhythmus einer inneren Steuerung gehorchen, endogen sein (ASCHOFF[2, 5, 6], HALBERG[2, 4] u.a.). Als Voraussetzung für die Richtigkeit dieser Folgerung muß ein vollkommener Abschluß von allen Reizmöglichkeiten der Umwelt während der Untersuchung gegeben sein (ASCHOFF[3, 15] und WEVER).

Die endogene 24-Stunden Rhythmik stellt also ein selbständig oder autonom verlaufendes, selbst-

erregt schwingendes System dar (ASCHOFF[5, 11, 13], PITTENDRIGH[2], BRUCE[1] u.a.). In diesem Sinne benannte HALBERG ([4, 11]) die Rhythmen, die nicht-synchronisiert mit der Umgebung ablaufen und nahe an die 24-Stunden-Periode herangehen als "freerunning from the 24-hour clock" oder einfach "freerunning". Nun zeigt diese freilaufende Rhythmik, auch Spontan- oder Eigenrhythmik, in Bezug auf die Periodenlänge artgleiche, Artmuster, aber individuell leicht unterschiedliche, Individualmuster, Abweichungen vom 24-Stunden-Tag (ASCHOFF[6]). Um die bloße Annäherung an die Periode der Erdrotation zu verdeutlichen, führte HALBERG den Begriff des "circadian rhythm" ein (vergl. BÜNNING: "endodiurnal"). Dabei sind Abweichungen der Oszillationen von der 24-stündigen Periode zwischen 19 bis 29 Stunden möglich (SOLLBERGER[1]).

So verschieden die individuellen Tagesperioden auch verlaufen, ihnen allen gemeinsam ist die zeitliche Regelmäßigkeit, mit der sich die Perioden täglich wiederholen wie nach einer Uhr sich richtend. Da diese endogen 24-stündigen Perioden im Körper tatsächlich zeitliche Abläufe bemessen und Phaseneinteilungen möglich machen, können sie selbst Uhren genannt werden (BÜNNING[4]); das bedeutet aber nicht, daß alle periodischen Schwankungen mit der Uhr identisch sind, sondern daß sie von ihr reguliert werden - sichtbar sind nur die sekundären Prozesse und experimentell beeinflußt werden meistens nur sie (BÜNNING[4]). Diese biologische Uhr hält nun eine mehr oder weniger regelmäßige Frequenz ein, und zwar in Abhängigkeit von ihrer eigenen Periodenlänge: die Uhr läuft umso genauer, je mehr sich die Spontanperiode dem 24-Stunden-Tag nähert (ASCHOFF[5], dazu vergl. unten). Allerdings bleibt die Frequenz nicht eine ganze Lebenszeit

lang konstant, sondern verändert sich mit dem Aufwachsen des Organismus, und auch beim erwachsenen Organismus können zeitweilige Unterschiede in Frequenz und Amplitude erwartet werden, die von Funktionszustand des Organismus oder auch von äußeren Begleitumständen abhängen können (ASCHOFF[6], vergl. auch MILLS[6], LOBBAN[4]). Die bemerkenswerte Prezision des Verlaufes, nach Beobachtungen können die Perioden um weniger als 2 Minuten pro Tag differieren, ist ein Charakteristikum der circadianen Periodik (PITTENDRIGH[2]).

Wenn jetzt die cirdadiane Rhythmik aber starr an ihrem festgelegten Muster festhält, da sie ja unabhängig von Außenweltsbedingungen verlaufen kann, dann ergeben sich über kurz oder lang Schwierigkeiten für den menschlichen Organismus. Denn schließlich muß es zu einer Verlagerung der Ruhephase in den Tag hinein kommen, bzw. die Aktivitätsphase muß sich in die Nacht hinein verschieben. Offenbar kommt aber der Organismus normalerweise nicht in diese Schwierigkeit, wenigstens ergeben Messungen verschiedener Funktionsgrößen unter normalen Bedingungen durchaus eindeutige 24-Stunden-Rhythmen. Der circadiane Rhythmus muß also keineswegs starr sondern im Gegenteil elastisch sein (JORES[10], HALBERG[4]), um sich einem 24-Stunden-Tag anpassen zu können. So kennzeichnet auch ASCHOFF ([1]) die Spontanfrequenz der endogenen Rhythmik als eine veränderliche Größe, die sich nach den begleitenden Umständen richtet - eine physikalische Konstante eines offenen Systems, das in Wechselbeziehung mit der Umgebung steht (ASCHOFF[5]). Ähnlich bezeichnet BROWN ([1]) die endogenen Uhren spekulierend als 'die grundlegenden physiologischen Verhaltensmuster, über welche die Reize normalerweise das Verhalten des gesamten Organismus beeinflussen'. Voraussetzung für eine Wechselwirkung der Spontanrhythmik

mit der Umgebung ist jedoch, daß diese selbst periodisch abläuft und entsprechend periodische Reize aussendet, und daß der Organismus für die rhythmischen Reize empfindlich ist (ASCHOFF[5, 9]).

Tatsächlich wurde nachgewiesen, daß verschiedene periodisch wechselnde Reize der Außenwelt - aber auch nur solche - auf die endogene Rhythmik Einfluß nehmen und sie zwingen können ihnen zu folgen (ASCHOFF[11], vergl. BROWN[6], KALMUS, JORES[5]). Das ergaben Experimente, in denen den Versuchspersonen eine Reihe von "Tagen" mit abweichender Periodenlänge (18, 21, 22, 27 Stunden statt 24 Stunden) auferlegt worden war. Auch die wechselnden Reize bei Nacht- und Schichtarbeit zeigen mehr oder weniger deutliche Einwirkung auf den endogenen Rhythmus.

Die natürliche Frequenz, in der das endogen rhythmische System schwingt, kann also auf eine andere Frequenz, z.B. auf die 24-stündige Tagesfrequenz, gebracht werden und so lange in dieser Frequenz schwingen, wie der Reiz, das "external forcing agent" (SOLLBERGER) besteht. Auf diese Weise wird die Spontanfrequenz der cirdadianen Rhythmik mit der äußeren 24-stündigen Periode in gleichen Takt gebracht, oder kürzer ausgedrückt: die endogen circadianen Rhythmen werden exogen dian synchronisiert. (vergl. HELLBRÜGGE[8]). Also kann BROWN ([1]) die Tagesperiodik definieren als ein "endogenous clock-system which maintains its regular frequencies through some kind of an external pacemaking signal, which continues to be effective under what is usually deemed constant conditions". Oder diese grundlegende Charakteristik kann zusammengefaßt werden in: Wiederholung (vergleichbarer Phasen), Autonomie und Synchronisation (KALMUS[2]).

Das schrittmachende Signal der äußeren Umgebung kann immer dann eine vollständige Synchronisation mit der endogenen Rhythmik erreichen, wenn

seine Frequenz um nicht allzuviel von der natürlichen circadianen Frequenz abweicht (SOLLBERGER[1], ASCHOFF[1, 4, 5, 10], BRUCE[1], HAUTY[1-4], KLEITMAN[5, 6], LEWIS u. LOBBAN[1, 2], MILLS[1], HALBERG[19], BÜNNING[3]). Oder wie ASCHOFF ([7]) es ausdrückt: "Je weiter die Frequenzen zweier Oszillatoren voneinander abweichen, desto unsicherer werden die Phasenbeziehungen zwischen ihnen." Da die circadiane Rhythmik von der 24-Stunden-Frequenz nur um Weniges abweicht, ist der Phasenbezug unter normalen Lebensbedingungen entsprechend fest, bzw. ist die Synchronisation eine vollständige.

Wie ersichtlich kann sich aber die endogene Rhythmik an andersfrequente Perioden anpassen, sich demzufolge auch verändern. Der Vorteil einer veränderlichen Bindung der vegetativen circadianen Rhythmik an die kosmischen und athmosphärischen Rhythmen liegt auf der Hand: die Organismen können ihre Funktionsmuster den streng lokalisierten äußeren Zyklusformen ganz ortsspezifisch und vollständig angleichen (nach BROWN[1]).

Die menschliche 24-Stunden-Rhythmik ist also endogen und läuft bei Ausschaltung äußerer Reize, unter künstlich konstanten Bedingungen, frei weiter mit einer endogen festgelegten Frequenz, die individuell leichte Unterschiede aufweist (Eigenfrequenz), mit einer Periodenlänge, die vom solaren 24-Stunden-Tag um Geringes abweicht (circadian) und mit einer Phase, die allein endogen gesteuert wird. Unter natürlichen Verhältnissen haben aber exogene Faktoren auf die endogene Rhythmik Einfluß. Der endogene Charakter der biologischen 24-Stunden-Rhythmik, d.h. ihre Selbständigkeit und Unabhängigkeit, wird eingeschränkt. Die circadiane Rhythmik des Menschen wird damit beeinflußbar und kann deshalb in Synchronisation mit der tagesrhythmisch sich verändernden Umwelt treten.

In diesem Sinne spricht ASCHOFF ([2, 5]) von einer endogenen und einer exogenen Komponente der 24-Stunden-Periodik oder von einer endogenen Komponente mit exogenen Steuerfaktoren (ASCHOFF[9], ähnlich SOLLBERGER[1]: "endogenous rhythm with external correlates"). Möglicherweise läßt sich diese Aufteilung der 24-Stunden-Rhythmik in einen endogenen und einen exogenen Anteil mit dem 2-Oszillatoren-Modell, das von PITTENDRIGH aufgestellt wurde, vergleichen - mindestens wird eine Ähnlichkeit festgestellt. So kennzeichnet PITTENDRIGH ([2]) den Grundzug des Modells als bestehend aus einer autonom schwingenden B-Oszillation und einer lichtempfindlichen A-Oszillation, die dem Organismus als Schrittmacher dient. Beide Oszillationen sind durch verschiedene Besonderheiten markiert. Von ihrem gegenseitigen engen Verhältnis zueinander soll hier nur hervorgehoben werden, daß die B-Oszillation, die selbst lichtunempfindlich ist, an die A-Oszillation gekoppelt ist und durch sie ihre Phase erhält. So könnte über die A-Oszillation beispielsweise das Licht Einfluß auf die autonome B-Oszillation nehmen (PITTENDRIGH[2]). In ähnliche Richtung geht eine Überlegung von BROWN ([7]), in der er vermutet, daß die Tagesperioden im Organismus Folge einer Kooperation und Wechselwirkung zwischen den "internal rhythms" und den "imposed daily rhythms" sein könnte.

Die Bedeutung der beiden Komponenten für die Tagesrhythmik von Funktionsabläufen im Organismus ist offensichtlich. Die endogene Komponente bestimmt die Eigenfrequenz; diese wiederum wird durch die äußeren Faktoren auf den natürlichen 24-Stunden-Tag einreguliert. Mit Hilfe der exogenen Komponente wird somit die circadiane Periodik zum eigentlichen 24-Stunden-Rhythmus.

3. Der Sinn der endogenen Komponente

Wenn aber der teilweise endogene 24-Stunden-Rhythmus doch beeinflußt und dazu gezwungen wird, sich einem anderen Rhythmus anzugleichen, warum ist dann überhaupt ein endogener Anteil der 24-stündigen Periode nötig?

Da man die Rhythmik als das Prinzip der zeitlichen Ordnung ansehen kann, liegt ihre Bedeutung für den Organismus in der zeitlichen Organisation der verschiedenen Körperfunktionen und Funktionszusammenhänge. Ein nicht-periodisches System wird auf eine sich wiederholende Änderung der Umgebung hin jedesmal erneut reflektorisch reagieren, kann also nur versuchen, zeitlich verspätet sich einem bereits eingetretenen Zustand anzupassen. Die circadiane Periodik jedoch geht einer Änderung, z.B. dem natürlichen Hell-Dunkel-Wechsel, selbständig parallel. Die Körperfunktionen müssen daher nicht immer wieder von neuem sich in einer der Umwelt entsprechenden Tätigkeit angleichen, sondern sie können auf Grund ihrer zeitlichen Organisation einen Wechsel in ihrer Aktivität viel wirtschaftlicher gestalten, indem sie jeden Wechsel rechtzeitig vorbereiten (vergl. ASCHOFF[7, 11, 13]). "Ohne selbsterregte Schwingung könnte der Organismus nur passiv auf den Wechsel der Umweltbedingungen reagieren; er würde von jeder sich wiederholenden Zustandsänderung erneut "überrascht". Durch die Entwicklung einer der Umwelt frequenzgleichen, selbsterregten Periodik ist er jedoch in jedem Augenblick auf den nächstfolgenden vorbereitet - er nimmt die zu erwartenden Umstände gewissermaßen in seinem Innern vorweg." (ASCHOFF[13])

Die physiologische Ökonomie ist aber nicht der

alleinige Zweck der endogenen Uhren. Als Zeitmesser und Regulatoren von Funktionsverläufen im Organismus sind sie notwendig, damit die Zellen von einem physiologischen Extremwert in den anderen überwechseln können, d.h. also, um dem Körper die Schwankungen zwischen anabolischen und katabolischen Prozessen zu ermöglichen (BÜNNING[4]). Normalerweise stehen die anabolischen Prozesse mit den katabolen in einem fließenden Gleichgewicht, das über Regelmechanismen unterhalten werden muß, jedoch durch einen Regelkreis üblicher Art wegen Fehlens der Rückwirkungsfreiheit in der Biologie nicht erreicht werden kann (ASCHOFF [13]). Von der Möglichkeit ausgehend, den Regelkreis durch besonders geartete Schwingungen des Ist-Wertes um den Soll-Wert stabil zu halten (WEVER), folgert ASCHOFF ([13]): "Es könnte also sein, daß die Natur u.a. die Periodik - und gerade die circadiane Periodik - eingeführt hat, um die sonst nicht mögliche Homöostasis zu ermöglichen."

Ähnlich nahm einige Zeit vorher HALBERG ([2]) an, daß 'der oberflächlichen Konstanz vieler Körperfunktionen ein periodisches Grundverhalten zugrunde liegt, bestimmt durch die Erfordernisse funktioneller Integration innerhalb des Körpers' und durch seine Anpassung an die Umgebung. Ob auch andere Mechanismen überhaupt oder sogar vorrangige Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Fließgleichgewichte der Körperfunktionen haben, muß offen bleiben. Eine ausschließliche oder mindestens überwiegende Begründung durch die endogene Komponente der 24-Stunden-Rhythmik erscheint durchaus sinnvoll.

Die Koordination der endogenen Komponente zum Tagesverlauf setzt selbstverständlich einen normgerechten Ablauf der einzelnen rhythmischen Funktionen voraus. Nur dann kann das "Prinzip der absoluten 1:1-Koordination oder Synchronisation" (HILDE-

BRANDT[1, 5]) erfüllt werden und nur dann kann die unter natürlichen Lebensbedingungen gegebene "Harmonie innerer und äußerer Zeitordnung" (HILDEBRANDT[5]) die Gesundheit des Menschen mitbestimmen (vergl. BÜNNING[3]).

4. Der Zeitgeber Licht und die Einregulierung der circadianen Rhythmik auf den 24-Stunden-Tag

Bei natürlicher Lebensgewohnheit kommt es für die Aufrechterhaltung der 24-Stunden-Rhythmik darauf an, daß die rhythmische Außenwelt und die circadiane Periode in Gleichklang miteinander stehen. Die periodischen Reize, die dazu fähig sind, diese Synchronisation zu bewirken, werden "synchronizer" (HALBERG), "entraining agent", "external forcing agent" (SOLLBERGER), "time-cue", "Zeitgeber" (ASCHOFF[9, 12]) genannt.

Im groben können die Zeitgeber ihrer Stärke nach in dominante und schwache Zeitgeber unterschieden werden (SOLLBERGER). Als dominant werden diejenigen aufgefaßt, die allein oder hauptsächlich für die Synchronisation verantwortlich sind; als schwache Zeitgeber bezeichnet SOLLBERGER diejenigen, die die dominanten Zeitgeber in deren Abwesenheit ersetzen können, u.a. Temperatur, Luftfeuchte und Luftdruck. Das "Prinzip der Dominante" (PAWLOW) nach welchem der lebenswichtigere Reflex den untergeordneten entweder unterdrückt oder assimiliert (nach REGELSBERGER), kann übertragen werden auf das Verhalten eines dominanten Zeitgebers gegenüber einem schwächeren.

Sind nun die dominanten Zeitgeber auf irgendeine Weise unwirksam gemacht oder ausgeschaltet, dann könnten die schwachen Zeitgeber überhand nehmen, aber gewöhnlich löst sich dann die 24-Stunden-Rhythmik von allen äußeren Faktoren und läuft frei nach ihrer endogen verankerten Eigenfrequenz (HAUS[3], HALBERG[19], SOLLBERGER[1], u.a.). Die wirksame Stärke

eines Zeitgebers ist daher einmal von der Intensität dieses Zeitgebers gegenüber anderen abhängig; hinzukommen muß aber eine besondere Aufnahmebereitschaft des Organismus für diesen spezifischen Zeitgeberreiz (ASCHOFF[5]). SOLLBERGER ([1]) unterscheidet dabei die allgemeine Ansprechbarkeit auf Licht und andere Reize einerseits von der Empfindlichkeit gegenüber deren phasenbestimmenden Einfluß andererseits.

Bei der Suche nach dem Zeitgeber, der beim Menschen entscheidend für die Synchronisation seiner Körperfunktionen mit der Umwelt ist, springt zunächst der Wechsel zwischen Tag und Nacht ins Auge. Begünstigt wird die Annahme des Hell-Dunkel-Wechsels als Zeitgeber durch die Tatsache, daß die Aufnahmebereitschaft des menschlichen Organismus für optische Reize bei weitem den größten Anteil der sensoriellen Reizaufnahme ausmacht.

Bei einigen Versuchspersonen, die einem Hell-Dunkel-Wechsel ausgesetzt wurden, dessen Phase entgegengesetzt zum natürlichen Tag-Nacht-Wechsel verlief, stellte sich nach einiger Zeit ein dem künstlichen Tag entsprechender Rhythmus, ein inverser Rhythmus, ein. Allerdings mußte in diesen umgekehrten Verhältnissen ein vollkommener Abschluß des Menschen von seiner gewohnten, im natürlichen Tag-Nacht-Rhythmus verlaufenden Umgebung enthalten sein. Am deutlichsten waren die Ergebnisse, wenn die Versuchsperson nicht einmal wußte, daß die Rhythmusphase verschoben worden war, wie es z.B. durch Narkose zu erreichen ist (VON EIFF). Dann zeigten sich oft klare Abhängigkeiten vom künstlichen Licht-Dunkel-Wechsel, die nach einer gewissen Latenzzeit (BRUCE[1], PITTENDRIGH[2], ASCHOFF[1], SOLLBERGER[1], u.a.), bedingt durch Übergang des einen Rhythmus in den anderen, eindeutige Rhythmuskurven lieferten. Entschieden für die Wirkung des Lichtes als Zeitgeber spricht auch,

daß bei Nachtarbeitern sich nicht alle, sondern nur einige Funktionen dem neuen umgekehrten Rhythmus anpassen, so daß also eine gewisse Unordnung innerhalb der Funktionsrhythmik des Organismus entsteht. Und diese Unordnung entsteht, obwohl der Nachtarbeiter in einer sonst vollkommen natürlich ablaufenden Welt lebt. Dabei scheinen sich einige circadiane Rhythmen leichter, andere weniger leicht einem abnormen Zeitverlauf anpassen zu können (MILLS[6], vergl. auch SHARP[5] u. MIGEON), so daß Dissoziationen unter den verschiedenen Rhythmen entstehen (LEWIS[2, 3] u. LOBBAN). Auch Untersuchungen am Menschen, die, in gemäßigten Breiten geboren, sich einige Zeit in arktischen Gebieten aufhalten, zeigen vergleichbare Dissoziationen und Disorganisationen ihrer ursprünglich gut ausgebildeten Tagesrhythmik (LOBBAN[3, 8] u. andere Arbeiten). Selbst wenn andere Zeitgeber eine Rolle spielen sollten (MENZEL), dann ist doch deutlich, daß das Licht einen entscheidenden Einfluß auf die circadiane Rhythmik ausübt (vergl. JORES[5, 6], ähnl. SHARP[2]) - ohne daß es damit die alleinige zeitgebende Wirkung für sich beanspruchen kann.

Denn nach ASCHOFF stehen immer mehrere Zeitgeber im Wettstreit miteinander, bei der Beeinflussung des gleichen physiologischen Vorganges (vergl. KALMUS[2]). Solch eine Wechselwirkung unter den Synchronisatoren tritt, wie HALBERG ([2]) ausführt, sowohl in zeitlicher Hinsicht als auch in der Wirkungsintensität auf, und sie ist positiv, wenn die Phasendifferenzen gleich Null werden, hingegen negativ, wenn die verschiedenen Zeitgeber in Richtung einer beträchtlichen Phasendifferenz wirken (vergl. auch HALBERG[7]). Bei Dominanz des einen Zeitgebers wird jedoch die Wirkungsmöglichkeit schwächerer Zeitgeber unterbunden. Auf Grund der dominanten Reizwirkung des Lichtes und auf Grund der Empfindlichkeit des Organismus gegenüber

photischen Reizen muß dem Licht eine große Bedeutung für die Synchronisation der endogenen Rhythmen mit der Umwelt zuerkannt werden (ASCHOFF[3], LOBBAN[1, 5, 7, 8], HELLBRÜGGE[1]). Ist hier die Wirkung des Lichtes als Reiz nur in seinem Gegensatz zur Dunkelheit als Nicht-Reiz gesehen, so tritt weiterhin die Frage auf, ob Unterschiede in der Lichtintensität verschiedene Bedeutung für die Rhythmusabläufe des Organismus haben. Bei den von ASCHOFF im Bunker vorgenommenen Untersuchungen zeigten alle Versuchspersonen eine niedrigere Frequenz ihrer "Tages"perioden als unter dem Einfluß des natürlichen 24-Stunden-Tages. Möglicherweise ist das auf die geringe Lichtintensität im Bunker zurückzuführen; so vermutet ASCHOFF, daß auch beim Menschen, wie beim Tier, "mit wachsender Beleuchtungsstärke die Perioden kürzer und die Aktivitätszeiten länger werden" (ASCHOFF[5, 11]). Auch BRUCE ([1]) gibt an, daß die Lichtintensität in einigen Fällen nachweisbaren Einfluß auf die Periodenlänge hat (ähnl. auch HOFFMANN). Dieser mögliche Effekt des Lichtes steht aber nur neben seiner Funktion als Zeitgeber, indem anscheinend wohl eine Modifikation der Rhythmik erreicht wird, nicht aber eine grundsätzliche Änderung ihrer durch den Zeitgeberreiz bewirkten Schwingungen.

Grundsätzlich kann also festgestellt werden, daß tatsächlich das Licht als Zeitgeber entscheidend für die Synchronisation wirksam ist.

Kehren wir zu den natürlichen Bedingungen und den natürlichen Lebensgewohnheiten des Menschen zurück, dann wird die Bedeutung des Lichtes für die biologische 24-Stunden-Rhythmik offensichtlich. Da die circadiane Periodik nicht einem 24-Stunden-Tag entsprechend, sondern schneller oder langsamer läuft, muß sie jeden Tag um ein Geringes vom Zeitgeber korrigiert werden (ASCHOFF[11, 14], BÜNNING[4]). Die Aufgabe des Lichtzeitgebers liegt also im wesentlichen

in der Einregulierung des circadianen Rhythmus auf den Sonnentag (vergl. BÜNNING[4]), und zwar im Sinne einer Phasensteuerung (ASCHOFF[7, 14]). Dabei greift der Zeitgeber anscheinend vorwiegend an einer bestimmten Periodenphase an: ASCHOFF ([1]) hebt den Beginn einer jeweiligen Aktivitätsperiode als dem Zeitgeber am strengsten zugeordnet hervor; über diesen einen Zeitpunkt wird wohl meistens die Phase bestimmt. Der Anteil des circadianen Rhythmus, der für die Lichtreize empfänglich ist, nämlich die exogene Komponente, ermöglicht diese durch Phasensteuerung bewirkte Einregulierung.

Das Licht als tatsächlich dominierender Zeitgeber erreicht auf diesem Wege eine Synchronisation der Eigenfrequenz von Funktionsrhythmen mit der Außenwelt, als deren wesentlichster zeitgebender Reiz er auftritt (vergl. HOFF[3]). Gleichzeitig aber wirkt sich diese Koppelung an den 24-Stunden-Tag in einer Steuerung der verschiedenen Phasen der endogenen Rhythmen untereinander aus, so daß sie - phasengleich oder phasenentsprechend - miteinander in Einklang gebracht werden (vergl. ASCHOFF[5]). Da die Synchronisation mit der Umwelt umgekehrt also die 24-Stunden-Rhythmik festigt, findet letztlich auch das Licht seine umfassende Bedeutung in der Stabilisierung des 24-Stunden-Rhythmus.

5. Die sozialen Zeitgeber

Was die Versuche am Menschen hinsichtlich der 24-Stunden-Rhythmik erschwert, ist, daß ein vollkommener Abschluß der Versuchspersonen von allen Außenweltsreizen kaum oder nur mit großem Aufwand erreicht werden kann. Jeder noch so schwache, an sich unbedeutende Reiz, in Form von Geräuschen z.B., kann, wie schon erwähnt, die Funktion eines Zeitgebers übernehmen (ASCHOFF[11]). Um Versuche unter konstanten Bedingungen durchführen zu können, ist daher ein vollkommener Abschluß notwendig.

Aber gerade Versuchsanordnungen, die in irgendeiner auch nur passiven Weise Kontakt zur natürlich weiterlaufenden Umwelt ermöglichten, ließen daran denken, daß beim Menschen noch eine andere Art von Zeitgebern wirken könnten - die soziologischen Rhythmen.

Zu diesen Rhythmen zählen Wachen - Schlafen, Arbeit - Ruhe, Nahrungsaufnahme - Nahrungspause (SUTERMEISTER), Vergnügen und andere "Gewohnheiten in bezug auf das Tagesschema" (MENZEL[1]). Wie weit eine Nahrungsrhythmik und Schlaf-Wach-Rhythmik nicht nur Gewohnheit sondern endogen verankert sind, ist für ihre Bedeutung in diesem Zusammenhang unwesentlich. Wenn REGELSBERGER ([1]) von einer Nahrungsrhythmik spricht, deren Nahrungsreize die Rolle eines Taktgebers übernehmen, oder wenn HOFF, KRAUS, MENZEL, SCHENK, KLEITMAN, SOLLBERGER, HELLBRÜGGE u.v.a. die Schlaf-Wach-Rhythmik als endogen, oder als nur mehr oder weniger stark verbunden mit der Tagesrhythmik oder als die Körperrhythmik regulierend beschreiben, dann können diese rhythmischen Abläufe doch in dem Begriff der sozialen oder soziologischen Rhythmen zusammengefaßt werden.

Noch SCHEUER-LESTER zählt die soziologischen Rhythmen zu denjenigen, die dem solaren Tag-Nacht-Rhythmus passiv folgen. Heute gehört die "social routine" (HALBERG) fest in die Reihe der Zeitgeber und zwar unterscheidet sich diese Sozialroutine von den anderen Zeitgebern dadurch, daß sie allein beim Menschen große Bedeutung für die 24-Stunden-Periodik hat (vergl. HALBERG[18, 19], HAUS[3], ASCHOFF[6], auch KLEITMAN). So sieht HILDEBRANDT ([5]) im morgentlichen Erwachen, Aufstehen und besonders im morgentlichen Lichteinfall ins Auge, kurz: in dem morgentlichen Lichtstress, den für den Menschen wichtigsten Zeitgeberreiz. MENZEL ([1]) schätzt den sozialen Zeitgeber für die Gestaltung der 24-Stunden-Periodik sogar wichtiger ein als Änderungen der physikalischen Umwelt, wie die Lichteinwirkung.

Daß die soziologischen Rhythmen auf den Organismus großen Einfluß haben, läßt sich schon daraus ersehen, daß sie bei Abwesenheit des Lichtzeitgebers tatsächlich Synchronisation mit dem circadianen Rhythmus zuwege bringen (HALBERG[2, 11]). Ob ihre Wirksamkeit aber diejenige des Lichtzeitgebers übertrifft, ist fraglich. Untersuchungen bei stabilen Hell-Dunkel-Verhältnissen und gleichzeitigem Wegfall aller soziologischen Rhythmik sind schwer durchführbar.

Mit einer Aufrechterhaltung der soziologischen Rhythmen geht aber einher, daß der Mensch bewußt diese Lebensordnung einhält. Bei starken Abweichungen seiner Lebensweise von der natürlichen Lebensweise der ihn umgebenden Menschen, z.B. bei Nachtarbeit, wird er immer in der natürlichen Zeiteinteilung orientiert sein, er wird sich immer dessen bewußt sein, daß er phasenverschoben zum natürlichen Tagesverlauf lebt. So steht er schließlich in einer "Konfliktsituation unvollkommener Anpassung an mehrere

widersprüchlich wirkende Zeitgeber" (ASCHOFF[13]): der Licht-Dunkel-Periodik mit der entsprechenden soziologischen Rhythmik einerseits und seiner eigenen durch die Arbeit erzwungenen Lebensperiodik andererseits. Gehört zwar primär der Mensch zu den lichtaktiven Lebewesen (ASCHOFF), so gelingt es ihm doch, sich durch den Willen vom Lichtzeitgeber als dem natürlichen Beherrscher der menschlichen Lebensweise (JORES[6]) zu lösen. Aber selbst bei willentlicher Abweichung der Lebensweise vom natürlichen Lichteinfluß bleibt trotzdem der Mensch durch das Zeitbewußtsein immer mit dem natürlichen Tagesverlauf gedanklich verbunden. Daß keine vollkommene Gewöhnung an eine inverse Lebensweise erfolgt, liegt nach BJERNER und SWENSSON ([1]) in den verschiedenen, engen Beziehungen der Individuen untereinander innerhalb ihrer menschlichen Gemeinschaft. Letzten Endes ist also das Entscheidende für den Menschen "der Blick auf die Taschenuhr und das Bewußtsein davon, wie seine soziale Umwelt lebt" (ASCHOFF[1]). So kann ASCHOFF wohl berechtigterweise sagen, daß als stärkster Zeitgeber beim Menschen das Bewußtsein seiner zeitlich geordneten, soziologischen Lebensweise steht.

Wie schon Pflanzen und Tiere sich in die äußere Tages- und Jahresordnung selbständig einpassen, wie durch ein "Zeit-Gedächtnis" oder einen inneren Zeitmaßstab angestoßen, so erfolgt auch beim Menschen eine teilweise recht genaue physiologische Zeitmessung (BÜNNING[3]). Mit Hilfe eines solchen inneren Zeitmaßes können viele Menschen z.B. vorgenommene Termine pünktlich einhalten oder morgens zu bestimmter Zeit aufwachen. CLAUSER benannte die Fähigkeit zum genauen termingerechten Handeln die "Kopfuhr" des Menschen ([1]). Es kann vermutet werden, daß dieses Zeitmaß sich aus dem Bewußtsein fixierter Lebensordnung entwickelt und durch dauernde Wiederholung aus-

geprägt hat; ergänzend zu der Bedeutung der soziologischen Rhythmik für den Menschen kann daher das innere Zeitmaß als Zeitgeber mit einbegriffen werden.

Es muß jedoch hinzugefügt werden, daß sich manche der 24-Stunden-Rhythmen unabhängig von soziologischen Zeitgebern und unabhängig vom Bewußtsein der natürlichen Lebensgewohnheit erwiesen haben (PIERACH [1]). Wie weit daraus geschlossen werden kann, ob hier ein Überwiegen der endogenen Komponente oder die Wirksamkeit eines noch unbekannten Zeitgebers vorliegt, ist nicht ersichtlich. Es ist nur wahrscheinlich, daß einige der 24-Stunden-Rhythmen ihre Steuerung mehr vom Lichtzeitgeber und andere mehr von soziologischen Zeitgebern erhalten.

Einfluß auf die Periodenlänge der "24-Stunden"-Rhythmik nimmt vermutlich auch der Gruppeneffekt, d.h. die Anzahl der umgebenden Menschen. Das schließt ASCHOFF ([13]) aus Versuchen an Vögeln, welche ergaben, daß ein isolierter Vogel eine verlängerte "Tages"-Periodik hat gegenüber Vögeln, die zu mehreren eingeschlossen waren. Die Annahme solcher "sozialen Synchronisation" könnte für die Weltraumfahrt bedeutsam sein, indem ein Mensch allein vielleicht günstiger auf einen 25-Stunden-Tag eingestellt würde, statt auf den natürlichen 24-Stunden-Tag (ASCHOFF[13]). Ein echter Zeitgeberwert kann dem Gruppeneffekt allerdings nicht zugesprochen werden; die Bedeutung für die Tagesrhythmik ist daher einzuschränken.

Im Zusammenhang mit den sozialen Zeitgebern kann auch das psychische Verhalten genannt werden, das z.T. enge Verbindungen zur soziologischen Rhythmik aufweist. Die bei inverser Lebensweise sich ergebende Konfliktsituation (s.o.) kann zwar als rein physiologisches Phänomen, als uneinheitliche Antwort der vegetativen Rhythmik auf die Konkurrenz verschiedener Zeitgeber angesehen werden; es ist jedoch zu vermuten,

daß die Rhythmusabläufe in einem bedeutenden Ausmaß über eine psychische Reaktion auf die natur- und dem Menschen widrige Lebensweise beeinflußt werden. Wenn BOCHNIK ([2]) das Allgemeinbefinden des Menschen, selbst tagesrhythmisch verlaufend, als ein "Erlebnis rhythmischer Interferenzen" auffaßt, dann bezieht er sich dabei auf die "Doppelgesichtigkeit der vitalen Schicht, die sowohl vom vegetativen System, als von höheren psychischen Akten beeinflußt werden kann". So kann der Mensch sich beispielsweise einer verlängerten Wachperiode ohne Schwierigkeiten dann anpassen, wenn "Interessenzuwendung oder Affektbewegungen" (BOCHNIK[2]) die physiologisch auftretende Müdigkeit nicht aufkommen lassen oder sie restlos beseitigen.

Die Wirkung psychischen Verhaltens liegt dabei aber nur in einer Verschiebung der Phasenanteile zueinander: die Wachperiode wird auf Kosten der Ruhephase verlängert. Eine Phasenverschiebung als Ganzes, wie sie durch Zeitgeber erreicht wird, tritt nicht auf, und sie ist auch nicht zu erwarten, da der Psyche das Charakteristikum eines Zeitgebers, nämlich der periodisch wiederkehrende Reiz, fehlt. Andererseits zeigte GEORGI ([1]) auf, daß in manchen Phasen einer Depression es zu einer Umkehr des normalen Tagesrhythmus kommen kann: "Gleichzeitig mit morgentlichen Gemütsverstimmungen und Aufhellungen in den Abendstunden, die unabhängig von exogenen psychischen Faktoren verlaufen, kommt es unter anderem auch zu einer Umkehr des rhythmisch verlaufenden Fettstoffwechsels." Dabei normalisierte sich die vegetative Rhythmusstörung mit der psychischen Remission. Einen ähnlichen Einfluß der Psyche auf die Körperrhythmik konnte TRÄNKLE an einem Beispiel deutlich machen, in dem eine psychisch unausgeglichene Verhaltensweise sich in einer ausgesprochenen Irritation der Tagesperiodik wiederspiegelte. Auf den

Einfluß psychischer Veränderungen, als Ausdruck eines einheitlichen Krankheitsbildes, auf das rhythmische Verhalten des Organismus soll nicht eingegangen werden; er soll aber darauf hinweisen, daß psychisches Verhalten eine gewisse Rolle für die endogene Tagesrhythmik spielen kann, vermutlich nicht mit ursächlicher, doch immerhin mit unter- oder gar nebengeordneter Bedeutung.

Wenn man annimmt, daß die soziologische Rhythmik aus dem Ordnungsbestreben im Menschen, das auch im Körperbau, seinen Funktionsabläufen und Funktionskoordinationen sichtbar wird, entstanden ist, dann hat sie also andersherum den Sinn, mitzuhelfen, diese Ordnung zu erhalten. Normalerweise ändert sich diese Rhythmik kaum, so daß sie als ein gleichmäßig periodisch sich wiederholender Reiz, als echter wirksamer Zeitgeber, angesehen werden kann. Im natürlichen Tagesverlauf helfen daher auch sie zu einer Stabilisierung der 24-Stunden-Rhythmik im menschlichen Körper.

C. Wirkung und Wirkungswege des Lichtes im Körper

Mit der Erforschung der Zeitgeber ist zwar die exogene Komponente der 24-Stunden-Rhythmik hinreichend erläutert, der endogene Anteil bedarf jedoch weiterer Erklärung.

Die Bezeichnung endogen beinhaltet ein Wesensmerkmal der 24-Stunden-Rhythmik. Sie bezieht sich nämlich auf deren Verlauf oder auf deren Fortsetzung unter konstanten Bedingungen, nicht etwa auf das Auftreten der Periodik (BÜNNING[3], vergl. ASCHOFF[5]). Das Auftreten, die Ursache der Entstehung der 24-Stunden-Rhythmik, ist nicht endgültig nachgewiesen: der Annahme, sie sei angeboren und damit genetisch festgelegt, wird vorwiegend gefolgt (BRUCE[1], PITTENDRIGH[2], ASCHOFF[14], ähnlich HIRSCH: "under genetic control"). Die Entstehung eines Individualmusters der Spontanperiodik könnte hierdurch Erklärung finden. Zahlreiche Untersuchungen, die sich sogar über Jahre erstreckten, ergaben, daß die z.T. recht andersfrequenten Funktionsperioden eines Säuglings gegenüber denen eines Erwachsenen sich im Laufe der Entwicklung veränderten: die angeborene, in der Erbmasse verankerte circadiane Rhythmik wird in den ersten Lebensjahren weiterentwickelt und erfährt eine Angleichung an den kosmischen Tag-Nacht-Rhythmus; auch Perioden, die scheinbar mit einem 24-Stunden-Tag nichts gemeinsam haben, lagern sich um in Richtung einer 24-Stunden-Periode (KLEITMAN[6, 9] u. ENGELMANN, HELLBRÜGGE[3-8], LANGE u. RUTENFRANZ, PARMELEE, ähnl. SOLLBERGER[1], MILLS[6], LOBBAN[7]).

Viele Forscher haben versucht, das "Aussehen", das Wesen der endogenen Rhythmik, der physiologischen

Uhr oder Uhren, näher zu bestimmen (BÜNNING[3, 4, 5], ASCHOFF[5] u. viele andere; meistens keine Beobachtungen am Menschen). Nach PITTENDRIGH ([2, 4]) umfaßt der Organismus eine Anzahl von Oszillatorensystemen (ein Multioszillator-System), die entweder selbst autonom sind, oder die - selbst unrhythmisch - durch einen zentralen Oszillator als Schrittmacher zum Rhythmus gezwungen werden. Da nun jeder Einzeller autonome circadiane Oszillationen zeigt, die formal mit denen eines Mehrzellers identisch sind, ist andersherum ein Mehrzeller im Grunde eine bloße Ansammlung von Oszillatoren - wenn beide Zellarten nicht völlig unterschiedlich sind. Der endogene Charakter der biologischen 24-Stunden-Rhythmik könnte also zellulär bedingt sein. Eine Steuerung erfolgte dann vielleicht über Membranveränderungen physikochemischer Art (ASCHOFF[13], vergl. auch BÜNNING[3]). Ionengleichgewichte der Zellmembran, freie Radikale oder organische Eiweißstrukturen könnten vielleicht als Angriffspunkte der kosmischen Zeitgeber dienen (SOLLBERGER[1]).

Da aber im menschlichen Organismus viele verschiedene Funktionen oft gleichsinnige oder entsprechende tagesperiodische Veränderungen zeigen, ist eine allein zelluläre Verankerung unwahrscheinlich; aber auch eine streng synchronisierende "Zentral-Uhr" (ASCHOFF[1]) ist auf Grund dessen, daß neben gleichsinnigen auch gegensinnige und einseitige Veränderungen der Tagesschwankungen auftreten, nicht anzunehmen (BOCHNIK[1], MENZEL[1]). Vielmehr könnten im Körper mehrere Steuerstellen vorhanden sein, in denen eine Tagesperiodik der Stoffwechselabläufe festgelegt ist, und die immer wieder die 24-stündige Periodik den verschiedenen Körperfunktionen auferlegen. Von dem genannten Begriff der "Zentral-Uhr" muß allerdings scharf der Begriff der "Central-Clock", wie RICHTER ([1]) ihn versteht, getrennt werden. Nach

RICHTER können die biologischen Uhren eingeteilt werden in "Peripheral-Clocks" mit Lokalisation z.B. im blutbildenden Knochenmark und weitgehender Unabhängigkeit von Einflüssen aus dem Organismus, besonders von Hypophyse und Hypothalamus; Zweitens in "Central-Clocks", deren Hauptvertreter die 24-Stunden-Uhr ist; und drittens in die "Homeostatic Clocks", die die Wechselwirkungen innerhalb der Drüsen innerer Sekretion (Schilddrüse, Gonaden u.a.) umfassen und vorwiegend den Langzeitrhythmen (z.B. Menstruationsrhythmik) zuzuordnen sind.

Wenn nach PITTENDRIGH die Zellen innerhalb des Organismus als 24-Stunden-Oszillatoren eigenständig sind, dann besagt das für eine physiologische Organisation der Funktionsabläufe nur, daß die Aufgabe dieser Organisation nicht darin liegt, Rhythmizität aufzuerlegen, sondern dann heißt das, daß ihre Hauptaufgabe in der Koppelung oszillatorischer Systeme besteht (PITTENDRIGH[2]). Unter völligem Abschluß aller äußeren Faktoren müßten die Organisationszentren die alleinige Steuerung übernehmen können. Da unter natürlichen Verhältnissen äußere Faktoren zeitgebend wirksam sind, müßten darüberhinaus Wege vorhanden sein, über die die Oszillatorensysteme direkt oder aber die Steuerstellen in Richtung der genauen 24-Stunden-Rhythmik beeinflußt würden.

Die Erforschung der Wirkungswege der Zeitgeber trägt dazu bei, die rhythmischen Vorgänge nicht nur abgeschlossen für sich, sondern in ihrer gegenseitigen Beziehung und in ihrer Verbindung zu den Zeitgebern verstehen zu können.

1. Funktionsrhythmik der Nebenniere und Hypophyse

Bei der Suche nach den Zentren und Steuerstellen der vegetativen Rhythmik liegt es nahe, an die Systeme oder Mechanismen zu denken, deren Bedeutung für die vegetative Leistung unumstritten ist. Werden die vegetativen Abläufe im Organismus durch Regelvorgänge über nervalen oder humoralen Wegen aufrechterhalten, durch die Nebenniere und/oder die Hypophyse gesteuert, dann könnte möglicherweise die 24-stündige Funktionsrhythmik über die gleichen Wege und durch dieselben Zentren beeinflußt werden.

Aus der Beobachtung hormonaler Verschiebungen unter dem Einfluß des Lichtes schloß JORES ([6]), "daß Licht und Dunkelheit Reaktionen im endokrinen System auslösen, die für die tagesperiodischen Phänomene verantwortlich gemacht werden können", und er faßt von daher die Tagesperiodik als einen "endokrin-vegetativ gesteuerten Vorgang" auf. Ist nun für sämtliche vitalen Funktionen des Körpers die Nebenniere lebensnotwendig, so ist auch ein wesentlicher Einfluß auf die 24-Stunden-Periodik vegetativer Abläufe wahrscheinlich.

Untersuchungen der Nebenniere auf dem Hintergrund der rhythmischen Erscheinungen des Vegetativums wurden zahlreich angestellt. So kam HALBERG ([8]) durch den Nachweis einer 24-Stunden-Rhythmik der eosinophilen Leukozyten zu der Annahme, daß auch die Nebenniere Tagesschwankungen unterworfen ist; die Anzahl der Eosinophilen im Blut steht nämlich in enger Beziehung zu den Glucocorticoiden der Nebennierenrinde. Wenn also die Eosinophilen ihrem Rhythmus gemäß

vermindert oder vermehrt im Blut kreisen, gibt folglich ihre zahlenmäßige Erfassung die Möglichkeit einer Beschreibung der Phasen der Nebennierenrhythmik (HALBERG[18]).

Tatsächlich zeigen Untersuchungen von HALBERG ([18]), HAUS ([2]), DOE ([2]), RADNOT ([1]) u. WALLNER, APPEL ([1]) u. HANSEN, u.a., einen eindeutigen 24-Stunden-Rhythmus der Plasmacorticoide, der in genauer Korrelation zum 24-Stunden-Rhythmus der Eosinophilen steht. Das Niveau der Plasmacorticoide steigt noch während der täglichen Ruheperiode, während des Schlafes, an, vorausgehend dem Beginn der täglichen Aktivitätsperiode, diese gleichsam vorbereitend, und hat sein Maximum vor dem Gipfel des circadianen Aktivitätsrhythmus (HAUS[2, 3], HALBERG[14, 23, 25, 19], BLISS[1], DOE[1, 2, 3], GUILLEMIN, HILL, LAIDLAW, PERKOFF, PETERSON, MIGEON, SANDBERG, TYLER, WARD, LEHMANN[2], u.a.). Diesem rhythmischen Ablauf entspricht ein morgentlicher Abfall der Eosinophilen im Blut, bedingt durch den Anstieg der Plasmacorticoide, und ein Ansteigen abends (hierzu HALBERG[8, 12], RUD, FLINK, DOE[2, 3], KAINE, MIGEON, VERLUND). Diese Veränderungen des Corticosteroidspiegels im Blut gehen parallel den Schwankungen des Corticosteroidgehaltes in der Nebenniere selbst, so daß daraus ein circadianer Funktionsrhythmus der Nebennierenrinde erwiesen wird (HAUS[2], vergl. DOE[3]).

Dieser Rhythmus kann mit der gleichen Charakteristik belegt werden wie jeder vegetative Rhythmus im Körper, wird seine übergeordnete Stellung in Bezug auf das Vegetativum dabei außer Acht gelassen. Es gilt auch hier: der 24-Stunden-Rhythmus der Nebenniere besteht aus einer endogenen und einer exogenen Komponente. Auch die Nebennierenperiodik läuft frei, wenn Umgebungsfaktoren ausgeschaltet werden

(HALBERG[2]), und zeigt dann vom 24-Stunden-Tag abweichende Periodenlängen (HALBERG[19]). Auch sie wird also normalerweise durch zeitgebende Reize auf den 24-Stunden-Tag einreguliert.

Im Unterschied zum vegetativen Rhythmus ist der Nebennierenrhythmus dagegen weitgehend selbständig, ein endokriner Funktionsrhythmus, "der nicht als unmittelbare Reaktion auf Umweltreize zustandekommt, wohl aber die Reaktionsfähigkeit gegenüber solchen Umweltreizen, zumindest in ihrem quantitativen Aspekt weitgehend bestimmt" (HAUS[2]). Ähnlich betrachtet HALBERG ([2]) den 24-stündigen Nebennierenrhythmus als den Mechanismus "possibly underlying our adaptation to our daily activities, and, perhaps, our preparation for them". Darüberhinaus hält er ([14]) den 24-stündigen Nebennierenrhythmus für den biologisch möglicherweise wesentlichen Mechanismus, der eine vegetative 24-Stunden-Rhythmik bewirkt.

Die 24-Stunden-Periodik der Nebenniere entspricht in ihrem Phasenaufbau letztlich dem natürlichen Tagesablauf mit seiner Lichtverteilung. Die Abhängigkeit des Eosinophilenrhythmus vom Sonnenlicht wird durch Versuche bekräftigt, die zeigen, daß im Sommer der morgentliche Eosinophilensturz wesentlich früher beginnt und auch einen größeren Umfang erreicht als im Winter (APPEL[1] u. HANSEN). Wurde bei Personen, die in Dunkelheit wachgehalten wurden, ein Wegfall der morgentlichen Eosinopenie festgestellt (RADNOT u. WALLNER), so kann daraus ebenfalls eine Abhängigkeit ersehen werden. Da die Ursache des Eosinophilenrhythmus aber vermutlich in der Rhythmik der Plasmacorticoide zu suchen ist, muß das Licht wohl seine Wirkung über den Weg der Nebenniere ausüben, so daß offenbar der endogene Nebennierenrhythmus dem natürlichen Tagesablauf als genauer 24-Stunden-Rhythmus angepaßt wird und dieser 24-stündige Nebennierenrhythmus Einfluß auf die Eosinophilenschwankungen hat.

So zeigt nach APPEL ([1]) die morgentliche eosinopenische Reaktion den Funktionszustand des Nebennieren-Hypophysensystems an. Ähnlich könnte bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz eine Verbindung zwischen Licht, Hypophysen-Nebennieren-System und Eosinophilenrhythmus aus einem fehlenden morgentlichen Eosinophilensturz abgeleitet werden (HALBERG, s. RADNOT[1]). RADNOT und WALLNER deuten diese verschiedenen Phänomene ebenfalls in dem Sinne, daß das Licht regulierend in die endokrinen Funktionen eingreift: "Light-induced eosinopenia is consistent with the role of illumination in other endocrine mechanisms." Allerdings sehen sie in den rhythmischen Corticoidschwankungen nicht den alleinigen Einfluß des Lichtes, ebenso sprechen sie auch die morgentliche Eosinopenie nicht ausschließlich dem Anstieg der Plasmacorticoide zu; sondern sie trennen eine lichtbewirkte Eosinopenie, wobei das Licht über eine Mobilisierung von Adrenalin wirksam wird und möglicherweise nicht den Weg über die Hypophyse nimmt, von einer durch ACTH herbeigeführten Eosinopenie (RADNOT u. WALLNER).

Ist für den Eosinophilenrhythmus ein Einfluß der Nebenniere offensichtlich, so wird vermutlich die Nebenniere entsprechend ihrer physiologischen Wirkung auf das Vegetativum weitere Veränderungen im Sinne circadianer Rhythmik oder 24-Stunden-Periodik ermöglichen. Für eine große Anzahl von Funktionsabläufen ist dieser Einfluß der Nebenniere erwiesen (s. später). Und zwar liegt er nach HALBERG ([1]) primär in einer Aufrechterhaltung der Amplitude physiologischer Rhythmen - darüberhinaus spielt der "sensory inflow" aus der gesamten Umwelt die Rolle eines Zeitgebers, der die eigentliche Corticoidproduktion mit der Umgebungsperiodik synchronisiert. Daraus resultiert nicht etwa eine gleichsinnige hormo-

nale Regulation aller physiologischer Funktionsrhythmen durch die Nebenniere; verallgemeinernd ausgedrückt: ein phasengleiches Zusammengehen eines Organs mit einem Hormon läßt nicht darauf schließen, daß ein anderes Organ ebenfalls die gleiche Phase mit diesem Hormon einhält (vergl. BÜNNING[4]). Die Nebenniere hat auf den einen Funktionsrhythmus eine andere Wirkung als auf den anderen (HALBERG[19]). Grundsätzlich ist aber ihre Aufgabe einer wie auch immer gearteten Steuerung vegetativer Funktionen nicht mehr zu leugnen (HALBERG[22, 18, 24], VERMUND, vergl. später).

Auf Grund der engen regulatorischen Beziehungen zwischen Nebenniere und Hypophyse kann dazu angenommen werden, daß neben einer Beeinflussung der 24-Stunden-Rhythmik des Vegetativums durch die Nebenniere auch die Hypophyse Bedeutung hat - vielleicht in der Rolle eines Regulationszentrums nicht nur nebengeschaltet, sondern sogar übergeordnet ist. Tatsächlich konnte YOUNG (1935) nachweisen, daß der Wanderung der Pigmentzellen, der Melanophoren, die bei manchen Tieren auf unterschiedliche Lichtverhältnisse hin erfolgte, eine Steuerung der Hypophyse zugrunde liegt. Daß nicht nur für das Tier, sondern auch für den Menschen das Melanophorenhormon besondere Bedeutung hat, stellte JORES ([8]) dann fest. Der Gehalt des Melanophorenhormons im Blut und in der Hypophyse schwankt nämlich deutlich tagesperiodisch, und zwar offensichtlich in Abhängigkeit vom Licht-Dunkel-Wechsel (JORES[3, 8]). Dabei ist der Hormonspiegel sowohl in der Hypophyse als auch im Blut in der Nacht erhöht. Aber auch die beiden Hormone des Hypophysenhinterlappens, das Vasopressin und Oxytocin, weisen in ihrem Gehalt in der Hypophyse Schwankungen auf; auch sie sind in der Dunkelheit mehrfach erhöht vorhanden. Vermutlich läßt sich die stark vermehrte Anzahl der Todesfälle und der Geburten in der Nacht (SCHENK, u.a.) auf

den erhöhten Gehalt der Hypophysenhinterlappenhormone zurückführen.

Es scheint also, da bei Dunkelheit sowohl das Melanophorenhormon als auch die Hypophysenhinterlappenhormone vermehrt vorhanden sind, daß nachts ein erhöhter Aktivitätszustand der Hypophyse vorliegt (JORES[9]). JORES ([3]) folgerte schon 1935, wenn auch, weil auf wenig umfangreichem Material aufbauend, nicht mit klarer Beweiskraft: "... so sind die gefundenen Schwankungen in der Tätigkeit der Nebenniere wie der Hypophyse wohl weiter als auslösende Faktoren der 24-Stunden-Rhythmik anzusprechen." Diese Folgerung konnte jedoch in dieser Art nicht aufrechterhalten werden. Eher stellt die Hypophyse den "Schrittmacher im gesamten endokrinen System" (JORES[8]) dar und übt von daher auch Schrittmacherwirkung in der vegetativen Rhythmik aus. Doch endgültig kann das Ausmaß des Einflusses von Nebenniere und Hypophyse nicht bestimmt werden, solange nicht die Ursache der 24-Stunden-Rhythmik und ihr stoffliches Äquivalent im Organismus klar sind. Es ist durchaus denkbar, daß im Verlaufe weiterer Forschung noch andere Steuerstellen aufgefunden werden, die eine 24-Stunden-Periodik beeinflussen.

2. Wirkungswege des Lichtzeitgebers

Zum ordnungsgemäßen Ablauf der biologischen 24-Stunden-Rhythmik gehört das Funktionieren aller Bahnen und Verbindungen nicht nur innerhalb der Funktionsrhythmik des Organismus, sondern auch in Bezug auf die Zeitgeberfunktion äußerer Faktoren. Denn selbstverständlich können diese nur bedeutsam für den Organismus werden, wenn entsprechende Organe und Verbindungswege die Reize der Außenwelt aufnehmen und zum Funktionssystem weiterleiten. Wie weitgehend die Zeitgeber beim Menschen Einfluß erlangen können, wird von der Angriffsmöglichkeit des Zeitgebers abhängen, der Angriffspunkt wiederum wird durch die Art des Zeitgebers bestimmt sein. Man könnte einen spezifischen Rezeptor fordern, der die adäquaten Reize aufnehmen kann, und Wege, auf denen die durch die Reize hervorgerufenen Erregungen weitergeleitet werden können.

Die sozialen Zeitgeber werden entsprechend ihrer Vielfalt auf vielen verschiedenen Wegen zur Wirkung kommen. Eine Geräuschrhythmik wird durch das Ohr aufgenommen, der Nahrungsrhythmik sind eigene Empfangsorgane zugeordnet, die neben Sehen, Gehör und Geruch noch komplexe übergeordnete Funktionen erfassen; und so kann für jeden der Zeitgeber ein Rezeptor gefunden werden. Auch die Wirkungswege sind nachweisbar, solange die Reizaufnahme sich auf den reinen "sensory inflow" ohne bewußte oder unbewußte Beteiligung höherer Funktionen beschränkt. Wie schon deutlich wurde, ist aber für den zeitgebenden Reiz der soziologischen Rhythmik das Bewußtsein der regelmäßigen Lebensweise und der zeitlichen Ordnung entscheidend. Hinzu kommen psychische Faktoren, die die

Wirkungswege der soziologischen Zeitgeber bis zur Ausbildung einer 24-Stunden-Rhythmik hin noch komplexer gestalten. Wenn auch die Rezeptoren mehr oder weniger leicht auffindbar sind, so ist doch die Erforschung weiterer Wirkungswege dieser höheren Funktionen, die eine Rhythmik zu Wege bringen oder modulieren, begrenzt.

Als Rezeptor für den Lichtzeitgeber bietet sich das Auge an. Damit aber das Licht für die Körperrhythmen wirksam werden kann, müssen Bahnen vorhanden sein, die eine Verbindung zwischen Lichtwahrnehmung und vegetativer Funktion herstellen. Daß dem Licht tatsächlich eine vegetative Wirkung zugesprochen werden muß, steht seit den Ergebnissen zahlreicher Versuche an geblendeten Tieren oder an solchen, deren Augen durch Gipskappen lichtdicht verschlossen worden waren, besonders aber auch seit den Untersuchungen am früh oder spät erblindeten Menschen außer Frage (Versuche von HOLLWICH, JORES, APPEL u. HANSEN, LOBBAN, SHARP u.a.). Denn bei ihnen allen zeigten die Kurvenaufzeichnungen vegetativer Tagesschwankungen charakteristische Abweichungen von normalen Tageskurven.

Aufschlußreich sind besonders die Untersuchungen an Blinden bezüglich der Wasserausscheidung, die eine Verminderung der Ausscheidungsmenge am Tage und eine Erhöhung der nächtlichen Ausscheidungsmenge, also eine Nykturie, ergeben (erstmals JORES 1934, HOLLWICH[1, 5], vergl. dagegen LOBBAN[5, 6]). Denn für die Regulation des Wasserhaushaltes sind gerade die Steuerzentren verantwortlich, deren übergeordnete Stellung im Rahmen der Tagesrhythmik aufgezeigt wurde und weiter geklärt werden soll: das Zwischenhirn, die Hypophyse und die Nebenniere.

An Hand von Untersuchungen wird der Einfluß der Lichtreize auf das vegetative Nervensystem über

das Auge als Rezeptor hervorgehoben (HOLLWICH[1, 2]). Die Funktion des Auges kann demnach in einen sensoriellen, optischen, und in einen vegetativen Anteil aufgegliedert werden (HOLLWICH[3]). Die auf das Auge auftreffenden Lichtreize sind aber im Vegetativum wirkungslos, wenn entweder das Auge blind oder lichtdicht abgeschlossen ist, oder wenn die Hypophyse entfernt oder der Hypophysenstiel durchtrennt wird. Diese Tatsachen lassen eine vegetative Bahn vermuten, die vom Auge ausgehend bis zur Hypophyse verläuft und von dort aus die Wirkung auf das vegetative Nervensystem und seine Funktionen ausüben kann. HOLLWICH hat diese speziellen Faserzüge mit ihrer regulativen vegetativen Funktion als den "energetischen Anteil der Sehbahn" (1948) bezeichnet. Nachgewiesen wurde das Vorhandensein einer vegetativen Bahn im Fasciculus opticus durch FREY, der ihr auch entsprechend ihrer Lage, ihrer Verlaufsrichtung und Einstrahlung die Bezeichnung "dorsale hypothalamische Opticuswurzel" gegeben hat. Den für die "regulative Funktion der Lichtstrahlen" adäquaten Rezeptor im Auge fand BECHER 1953; er entdeckte nämlich in der Ganglienzellschicht der Netzhaut ein vegetatives Kerngebiet mit neurosekretorischer Funktion, das wohl den Anfang der vegetativen Bahn bildet. Das Zwischenhirn, besonders das zentrale Höhlengrau, in das der energetische Anteil der Sehbahn einstrahlt, steht in so enger Wechselbeziehung mit der Hypophyse, daß sie als eine funktionelle Einheit angesehen werden können; denn einerseits regulieren die vegetativen Zentren die Produktion und Abgabe der Hypophysenhormone, andererseits aber beeinflußt die Hypophyse die vegetativen Zentren im Zwischenhirn.

Zusammenfassend dargestellt bewirkt also der Lichtreiz über das Auge als Photozelle (JÖCHLE) eine Erregung des vegetativen Kerngebietes in der Netzhaut (vergl. RADNOT[3, 5]), die Erregung läuft

über den "energetischen Anteil der Sehbahn", bzw. über die "dorsale hypothalamische Opticuswurzel" zum Hypothalamus und wird von dort zur Hypophyse weitergeleitet. Soll diese funktionelle Trias (HOLLWICH[3]), für die BECHER den Begriff des "heliotropen Bewirkungssystems" geprägt hat, die 24-Stunden-Periodik vegetativer Funktionsabläufe zu Wege bringen, muß in dieses System allerdings die Nebenniere eingeschaltet werden. Da die Hormone der Nebenniere für ein geordnetes biologisches Gleichgewicht im Organismus sorgen, und zwar in Abhängigkeit von der Tätigkeit der Hypophyse, müssen die von der Hypophyse an die Nebenniere gerichteten Impulse im Vegetativum Auswirkungen zeigen.

Auf diesen Wirkungsbahnen und Bahnverbindungen eines photo-neuro-endokrinen Systems kann daher die natürliche Lichtverteilung des Tages als Zeitgeber der vegetativen Rhythmik Einfluß auf diese nehmen.

3. Rhythmus und Regelung

Die Rhythmik der verschiedenen Funktionsabläufe im Körper ist sinnlos, wenn jede Funktion allein für sich nach ihrem Rhythmus verläuft. Um ein zeitlich ordnungsgemäßes Zusammenspiel im Organismus zu ermöglichen, müssen diese rhythmischen Abläufe in ihrer Beziehung zueinander geregelt werden. Das geschieht durch Regulation und Koordination.

Unter Regulation versteht HILDEBRANDT ([1]) die allen Organismen eigene Fähigkeit, "die organische Ordnung aufrechtzuerhalten, indem sie die Konstanz des inneren Milieus, die Homöostase, gewährleistet". Der Regulationsvorgang als ein Leistungssystem wird daher im wesentlichen am einzelnen Rhythmus angreifen und innerhalb eines Einzelablaufes sich abspielen. Koordination dagegen entsteht durch gegenseitige Beeinflussung verschiedener Rhythmen mit dem Ziel, "bestimmte Phasenpunkte zeitlich zu koppeln, also bestimmte Koaktionslagen einzuhalten" (HILDEBRANDT[1]). Bei der 24-Stunden-Rhythmik als einem Ordnungssystem herrscht der höchste Grad an Koordination, nämlich die Synchronisation durch Zeitgeberwirkungen der Umweltordnung (HILDEBRANDT[5]).

In Bezug auf die Koordination verschiedener circadianer Rhythmen zueinander wurde von HALBERG ([4]) der Begriff der "internal timing" geprägt, für die zeitliche Relation circadianer Rhythmen zur Umgebung im Sinne zeitlicher Anpassung führte er die Bezeichnung "external timing" ein. Die Einführung einer zeitlichen Dimension in physiologische Regulationsvorgänge ergänzt so die Vorkehrungen des Körpers für die Beschaffung und den Transport der »"right amount" of the "right material" to the "right place"«

zu einer Bereitstellung "in the right time", oder verkürzt ausgedrückt: der "consensus partium" wird vervollkommnet zu einem "consensus partium in tempore" (HALBERG[4]).

Da ein intakter zeitlicher Ablauf des einzelnen Funktionsrhythmus Vorbedingung für ein ordnungsgemäßes Zusammengehen verschiedener Rhythmen ist, muß für eine sinnvolle Zusammenarbeit der Rhythmen im Organismus die Regulation mit der Koordination Hand in Hand gehen. Für die Regulationsvorgänge der vegetativen Rhythmik ebenso wie für das Erreichen von Funktionskoordinationen sind Zentren nötig, die diese Abläufe im einzelnen als auch ihre gegenseitige Verbindung steuern. Durch das Auffinden der Wirkungswege des Lichtzeitgebers sind die Zentren, die das vegetative Leistungssystem steuern, auch als Steuerstellen tagesperiodischer Abläufe wahrscheinlich geworden, ob allerdings als alleinige "Mutteruhr" (ASCHOFF[14]) ist fraglich.

So entspricht die Aktivitätskurve der Nebenniere, deren Höhepunkt um etwa 18 Uhr liegt, und die nachts verminderte Tätigkeit aufweist (EULER u. HOLMQUIST), dem gleichsinnigen Verlauf des Sympathicus (JORES[8]). Wenn auch ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Nebenniere und Sympathicus nicht besteht, so verschmelzen doch beide durch enge Phasenbeziehungen zu einem funktionell einheitlichen System, das der Regelung vitaler Funktionen dient. Zurückführbar auf diese Verbindung Nebenniere-Sympathicus ist z.B. der Rhythmus der körperlichen Aktivität mit Veränderungen der Leistungsbereitschaft, der deutlich tagesperiodische Schwankungen aufweist, und der Schlaf-Wach-Rhythmus. So konnte LEHMANN ([1]) nachweisen, daß die von GRAF beschriebene und benannte "physiologische Arbeitskurve" in ihrem Verlauf mit der Adrenalinkurve übereinstimmt; und, wie andere Untersucher auch, stellte er fest, daß diese wiederum in enger Verbindung

"zum körperlichen Wohlbefinden, zum Gefühl der Frische und der Leistungsbereitschaft" steht. Die Ursache der mittäglichen Müdigkeit, entsprechend einem niedrigeren Niveau zwischen einem Vormittags- und einem nicht so hohen Nachmittagsgipfel (vergl. GRAF, LEHMANN), vermutete schon SCHENK in einer "zeitweiligen Erschöpfung der Hormondrüsen, insbesondere wohl der Nebenniere und der Hypophyse".

Bei den meisten Vorgängen im Körper, denen die Cortisol-Produktion der Nebennierenrinde vorausgeht, darf auf Grund der stark ausgeprägten tagesperiodischen Schwankungen des Cortisolspiegels eine Tagesrhythmik vermutet werden; für die Zahl der Eosinophilen im Blut, für das Leberglykogen und einige weitere Funktionen ist sie bereits erwiesen. Die Tagesperiodik der Körpertemperatur, aus Kurvenaufzeichnungen seit sehr langer Zeit belegt, wird möglicherweise auch durch Nebennierenmechanismen aufrechterhalten (HALBERG[13]). Auch Beziehungen circadianer EEG-Rhythmen zum Cortisol-Rhythmus sind aufgezeigt worden (FRANK[1]).

Die Phasen verschiedener Funktionen haben eine regelhafte Beziehung untereinander und eine bestimmte, für jede Funktion andere Beziehung zur Umwelt. Eine Zusammenstellung dieser verschiedenen Verbindungen, eine "diane Phasenkarte" (ASCHOFF[11], HELLBRÜGGE[8]), verdeutlicht, "daß der Organismus zu jeder Tageszeit ein anderes physikochemisches System mit unterschiedlichen Reaktionseigenschaften darstellt" (ASCHOFF[14]). Die Empfindlichkeit des Organismus gegenüber zeitgebenden Reizen ist darum entsprechend zu verschiedenen Tageszeiten unterschiedlich (vergl. SOLLBERGER[1]). Auch gegenüber pathologischen Reizen und gegenüber Pharmaka wird sich diese Empfindlichkeit auswirken (HALBERG, MENZEL, SOLLBERGER).

So stellten in Übereinstimmung mit dem 24-Stunden-Rhythmus der Nebennierenrinde FORSHAM ([1]) und ebenso PERKOFF ([1]) mit ihren Mitarbeitern Tagesschwankungen in der Antwortbereitschaft der Nebenniere auf gleichmäßige ACTH-Gaben fest: in der Nacht nahm die Steroidgenese mit geringerer Geschwindigkeit zu als während der Morgenstunden. HAUS ([1]) fand eine maximale Antwort auf große ACTH-Dosen vier bis acht Stunden nach dem tagesperiodischen Corticosteron-Gipfel und eine minimale Reaktion der Drüse zur Zeit des physiologischen Sekretmaximums der Nebennierenrinde (HAUS[2]).

Diese Tatsachen, wenn auch bezogen auf die experimentelle Situation und auf künstliche ACTH-Dosen, könnten auf die natürlichen Verhältnisse im Organismus übertragen werden. Die vom Sonnenlicht ausgegangenen, über das Auge an das Zwischenhirn und von dort zur Hypophyse weitergeleiteten Impulse werden als Folge des solaren Tag-Nacht-Rhythmus in der Hypophyse eine entsprechend schwankende Hormonabgabe bewirken. Die enge Verbindung zwischen Plasmacorticoiden, Eosinophilen und ACTH lassen wenigstens vermuten, daß das Tageslicht in diesem Sinne in die ACTH-Sekretion eingreift (APPEL u. HANSEN, RADNOT u. WALLNER). Das ACTH kann umgekehrt durch seine tagesperiodisch unterschiedliche Sekretionsmenge und entsprechende Abgabe an die Nebenniere eine Phasensteuerung des Nebennierenrhythmus bewirken. Diese Annahme wird dadurch bekräftigt, daß auf Beleuchtung hin ein durchschnittlicher Anstieg der Plasmacorticoide um 20,4 % erfolgte, darunter in höherem Prozentanteil die sog. Oxycorticoidfraktion, während bei Lichtabschluß ein Abfall um 11,6 % verzeichnet wurde (APPEL[1] u. HANSEN).

Wenn die Nebenniere maximale Antwortbereitschaft auf ACTH nach Beendigung ihrer physiologischen Aktivitätsphase aufweist, dann ist das zugleich zu einer Zeit, in der anscheinend nur sehr wenig im

Körper gebildetes ACTH zur Verfügung steht (HAUS[3]). Es ist denkbar, daß auf diese Weise ein Wirkungsausgleich im Organismus erreicht werden soll.

Veranlaßt durch die Untersuchungsergebnisse der Reizung der Nebenniere durch künstliches ACTH, vermuten PERKOFF ([1]) und Mitarb., daß in natürlicher Funktionssituation Schwankungen in der ACTH-Sekretion letztlich der Cortisol-Tagesperiodik sogar zugrunde liegen. Dabei steht die ACTH-Produktion wiederum unter dem Einfluß von CRF, welches wohl durch eine Uhr unbekannter Lokalisation im Gehirn kontrolliert wird (vergl. MILLS[6]). Daß der Cortisol-Tagesrhythmus überhaupt einem zentralen Kontrollmechanismus unterworfen ist, schließen PERKOFF u. Mitarb. daraus, daß Veränderungen des Bewußtseinszustandes und des Schlafes als zentrale Phänomene mit einer abnormen Cortisol-Tagesperiodik beantwortet werden. Mit HAUS kann zusammengefaßt werden: " Die jeweilige Stoffwechselsituation in der Nebenniere selbst wie auch die Phasenlage der übergeordneten hormonalen und zentralnervösen Zentren bestimmen diese signifikanten Veränderungen in der Reaktivität der Drüse" (HAUS[2], vergl. [1]).

Diese unterschiedliche Reaktivität der Nebenniere auf endogene Reizung ist der 24-Stunden-Periodik des Organismus deswegen dienlich, weil sie einerseits das Gleichgewicht innerhalb der vegetativen Rhythmik stabilisiert, und weil sie andererseits für Ökonomie sorgt. Am Beispiel der für die 24-Stunden-Rhythmik wesentlichen Wechselwirkung zwischen ACTH und Nebenniere zeigte sich nämlich einerseits: maximale Sekretionsleistung der Nebenniere geht einher mit minimaler Reaktionsbereitschaft auf ACTH zu einer Zeit, in der vermutlich viel ACTH gebildet wird. Zu einer Antwort auf ACTH ist die Nebenniere andererseits maximal in der Zeit bereit, in der wenig endogenes ACTH verfügbar

ist - hier könnte also die Bedeutung in der Wirtschaftlichkeit für den Organismus liegen. Was HILDEBRANDT ([2]) für das Verhältnis zwischen endogenem und exogenem Temperaturrhythmus herausstellt, das kann auch auf Nebenniere und ACTH angewendet werden, da die ACTH-Produktion in ihrem Tagesverlauf dem vermutlich verursachenden exogenen Lichtreiz entspricht: "Bezeichnend ist, daß der Umweltreiz so verläuft, daß die von ihm ausgehenden Reaktionen den spontanen Phasen entgegenwirken." Ähnlich und zugleich sinngebend ausgedrückt: "...die reizspezifische Reaktivität erweist sich als polarer Gegenspieler rhythmischer Spontaneität im Regulationsgeschehen, als dämpfendes Prinzip von stabilisierendem Effekt." (HILDEBRANDT[2]).

Die 24-Stunden-Rhythmik weist also eine regelnde Funktion auf, die "die dynamische Stabilität der Regelsysteme garantiert" (HILDEBRANDT[2]). Andererseits kann die Reaktivität als Ergebnis der Interferenz rhythmischer Abläufe wiederum nur auf Rhythmen zurückgeführt werden, die selbst einer Regelung unterliegen und damit in ihren Phasenbeziehungen zueinander gesteuert werden. Die Rhythmik ist also eine regelnde und zugleich geregelte Größe (vergl. HILDEBRANDT[2]).

Die Verbindung und gegenseitige Steuerung von Hypophyse und abhängiger Drüse bezeichnet HOFF ([3]) als eine "Regulation in unterer Instanz". Die 24-Stunden-Rhythmik als "höhere Integration vegetativer Leistungen" bedarf nach ihm der Einschaltung des Hypothalamus; dabei umfassen diese höheren Integrationen "wohl alle höheren Leistungen, die als Reaktion auf Umweltreize, auf den sog. Stress, die auf Willensimpulse, auf den Eigenentschluß des Menschen zurückgehen, die vom Bewußtsein kontrolliert werden". Wenn auch der Nebenniere als abhängiger Drüse anscheinend die Hauptrolle in dem Mechanismus der Regelung vegetativer

Funktionen zukommt, so ist doch nicht auszuschließen, daß möglicherweise andere Steuerstellen Bedeutung haben: "...juxtaposed and superimposed nonsteroidal controls of circadian organization in the mammal that modulate as well as compete with the adrenal hormone effects, and that may even compensate for them" (HALBERG[19]).

Wie ersichtlich, spielen also bei der Regelung der 24-Stunden-Rhythmik vegetativer Funktionen endokrine Mechanismen im Zusammenwirken mit den Zentren im Zwischenhirn eine, wenn nicht die entscheidende Rolle. Damit hat das Zwischenhirn-Hypophysen-System als der zentrale Regulator der Aktivität peripherer endokriner Drüsen, der "hypophysär-diencephale Regler" (PIERACH[1]), den wesentlichen Einfluß auch auf die koordinative Verbindung verschiedener Rhythmen. Welcher Mechanismus dabei betätigt wird, ob tatsächlich die ACTH-Produktion im Vordergrund einer Begründung steht, diese Frage sei nur aufgeworfen. Schließlich bestimmt das Zwischenhirn-Hypophysen-System über den Weg des energetischen Anteils der Sehbahn die Regelung der 24-Stunden-Rhythmik in Bezug auf den Tag-Nacht-Wechsel der natürlichen Umwelt mit dem Ziel der Synchronisation. Wird die Bedeutung des Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennieren-Systems als Steuerstelle der 24-Stunden-Rhythmik hier festgestellt, so soll damit aber nicht ausgeschlossen werden, daß möglicherweise andere Zentren in gleicher oder ähnlicher Funktion vorhanden und wirksam sind.

Die Regulation der Rhythmen und ihre Koordination und Synchronisation sind aber nicht der Zweck der diesbezüglichen Bemühungen des Körpers, sondern nur ein Mittel. So liegt der Sinn der Regulation in der Konstanterhaltung des inneren Milieus, und so bezweckt die teilweise strenge Koordination zwischen

einzelnen Funktionsabläufen die volle Leistungsfähigkeit und Gesundheit des Organismus.

Wie in der Technik ein Schwingungssystem an ein anderes gekoppelt wird, um seine Frequenz zu stabilisieren, so wird zusätzlich auch die Tagesrhythmik über die Wirkungswege des Lichtzeitgebers in Synchronisation mit dem natürlichen Hell-Dunkel-Wechsel gebracht; dabei wird offenbar der gleiche Zweck verfolgt: nämlich die endogene Rhythmik und tagesperiodischen Funktionskoordinationen durch Koppelung an den beständigen solaren Tag-Nacht-Rhythmus zu stabilisieren.

4. Schlafen und Wachen

Der 24-Stunden Rhythmus zeigt in den Kurvenaufzeichnungen fast aller Funktionsabläufe im wesentlichen zwei Teilperioden, die sich in der Mehrzahl der Fälle eindeutig dem Tag oder der Nacht zuordnen lassen, so daß mit Recht von einem Tag-Nacht-Rhythmus gesprochen werden kann. Entsprechend kann die Summe je eines Hell- und eines Dunkelintervalls als die Periode eines Hell-Dunkel-Zyklus angesehen werden (BRUCE[1]). Im Blick auf die polare Grundeinstellung der vegetativen Rhythmik, die in einem natürlichen Tagesablauf durch den Übergang von einem Extremwert in den anderen und wieder zurück in den ersten gekennzeichnet ist und also diesem zweiphasigen Aufbau des Tag-Nacht-Rhythmus entspricht, ist eine Verbindung zum Schlaf-Wach-Wechsel schnell hergestellt.

Wurde im Beginn der Erforschung der 24-Stunden-Rhythmik zwischen Schlaf-Wach-Rhythmus und vegetativer Umschaltung vom ergotropen Sympathicus zum trophotropen Parasympathicus ein Kausalzusammenhang gesehen, indem z.B. der Schlaf den Eintritt der vegetativen Erregbarkeitsminderung verursacht, so weicht heute die Meinung davon ab. Aber auch die umgekehrte Annahme von HESS ([1, 2], vergl. L.R. MÜLLER), der Schlaf sei eine reine Funktionsäußerung des vegetativen Nervensystems, wobei als Ursache des Schlafes die parasympathische Trophotropie angesehen werden muß, wird in dieser Beschränkung nicht von allen Forschern gefolgt. Doch kann mit HOFF ([5]) gesagt werden: "Der Schlaf hat Beziehungen zur Senkung des allgemeinen Energieniveaus, zur Ausschaltung der Willensleistung, der Wachzustand und vor allem die krankhafte Schlafstörung hat Beziehung zur manischen

Erregung, zur motorischen Unruhe, damit zur sympathicotonischen Energieentladung." Darüberhinausgehend wird sogar von einem endogenen Schlaf-Wach-Rhythmus gesprochen (KLEITMAN[15] u.a.), welcher eine gewisse Selbständigkeit neben anderen periodisch ablaufenden vegetativen Vorgängen im Körper aufweist. Wohl begünstigt die vegetative Umschaltung das Eintreten des Schlafes und stört bei einer Umkehr der Arbeit-Ruhe-Zeiten durch entgegengesetzte Einstellung sowohl den Schlaf als auch die Tätigkeit, doch muß in diesem Bezug eher ein koordinativer Vorgang gesehen werden.

Ein Schlafzentrum, vermutlich in den tieferen Abschnitten des Hirnstammes lokalisiert (HESS[1]), hat demnach nicht die Aufgabe, den Tagesrhythmus zu induzieren, sondern "ihn zeitlich zu binden und darüberhinaus mehrere rhythmische Vorgänge miteinander zu koordinieren" (in REIN/SCHNEIDER). Denn es ist offensichtlich, daß einige Körperrhythmen gleichsinnig zum Schlaf-Wach-Rhythmus verlaufende Veränderungen zeigen, und daß die Periodenlängen der allermeisten Funktionen ungefähr mit der Schlaf-Wach-Periode übereinstimmen (ASCHOFF[11]); es scheint daher, als ob viele Rhythmen mit der Umstellung vom Schlafen zum Wachen streng gekoppelt sind. Das kann aber durch Verschiebung des natürlichen Schlaf-Wach-Rhythmus bis zur Inversion, also bis zum Tagesschlaf und zur Nachtaktivität, geklärt werden.

Eine strenge Bindung, echte Koppelung an den Schlaf-Wach-Rhythmus weisen dann nur wenige Funktionsrhythmen auf (vergl. JORES[3]). So kann besonders der Anstieg und Abfall der Erregbarkeit des Atemzentrums, der sowohl bei bloßer Verschiebung des Schlaf-Wach-Rhythmus als auch bei seiner völligen Umkehr gleichgerichtete Veränderungen z.B. der alveolä-

ren Kohlensäurespannung und des H-Ionengehaltes des Blutes bewirkt, als an den Schlaf-Wach-Rhythmus eng gekoppelt angesehen werden (GOLLWITZER-MEIER u. KROETZ, STRAUB). Vereinzelt wurden auch Abhängigkeiten anderer Rhythmen vom Schlaf-Wach-Rhythmus festgestellt, z.B. konnten PERKOFF ([1]) u. Mitarb. eine Veränderung des Oxycorticoid-Rhythmus durch Umkehrung des Schlaf-Wach-Wechsels erreichen.

Einige Rhythmen verlaufen unter natürlichen Verhältnissen koordiniert zum Schlaf-Wach-Rhythmus, ASCHOFF zählt etwa 40 in Koordination stehende Rhythmusabläufe; bei totaler Umkehr des letzteren aber beharren sie zunächst an ihrem eigenen Muster oder am natürlichen Tag-Nacht-Wechsel oder dessen soziologischer Ordnung, und sie passen sich erst sehr langsam den Veränderungen der Umgebung oder der andersartigen Lebensweise des Organismus an. So kann beispielsweise eine Inversion der 24-Stunden-Rhythmik der Körpertemperatur durch Umkehrung des Schlaf-Wach-Rhythmus, und damit des Ruhe-Bewegungs-Wechsels, nach einer gewissen Zeit erreicht werden, wie Versuche nach TOULOUSE und PIERON, später OSBORNE, GIBSON, KLEITMAN ([6]) u.a. zeigen konnten. Frühere Untersuchungen von BENEDICT und SNELL, bei denen keine Inversion resultierte, lassen sich vielleicht in einer ungenügenden Abschirmung gegen die natürlich weiterlaufende Umgebung und in dem kürzeren Versuchsverlauf erklären. Auch die Untersuchungen von KLEITMAN ([6]) mit einer Einstellung der Versuchspersonen auf einen 21- und 28-Stunden-Tag konnten eine Anpassung des Körpertemperaturrhythmus an die veränderten Schlaf-Wach-Zeiten bestätigen. Den Nachweis erbrachte BLUME ([1]), von diesen Versuchen ausgehend, mit Hilfe der von ihm weiterentwickelten mathematischen Periodenanalyse (BLUME[2]).

Zusammenfassend kann mit HENZEL ([6]) gesagt werden, daß die Schlaf-Wach-Rhythmik nicht superordiniert über der Funktionsrhythmik steht, sondern daß sie koordiniert zu deren tagesperiodischen Erscheinungen verläuft, wobei diese Koordination in der großen Mehrzahl nicht streng im Sinne echter Koppelung besteht (HENZEL[1]).

Wichtiger im Rahmen dieser Arbeit als das Ausmaß des Einflusses des Schlaf-Wach-Rhythmus auf andere Rhythmen ist seine Bindung, oder Nicht-Bindung, an den äußeren natürlichen Tag-Nacht-Wechsel. Unter natürlichen Lebensbedingungen gehört die Nacht dem ausruhenden Schlaf (vergl. HUFELAND, JORES[3]) und ist der Tag mit tätiger Bewegung erfüllt, daran besteht kein Zweifel. Für das Gebiet der 24-Stunden-Rhythmik taucht aber die Frage auf, stehen Dunkelheit der Nacht und Schlaf in echter Koppelung zueinander? Ist tatsächlich ein Abschluß von Lichtreizen notwendig (SCHARRER[1]), damit der Schlaf und eine Umstellung vegetativer Funktionen eintreten?

Untersuchungen über länger andauernden Schlafentzug, wie z.B. HERZ sie im Selbstversuch angestellt hat, oder wie sie in Amerika nach Art eines Wettstreites bei freiwilligen Versuchspersonen durchgeführt wurden, geben darüber vielleicht Aufschluß. So konnte HERZ ([1]) keine wesentlichen körperlichen Veränderungen und keine Beeinträchtigung der psychischen Leistungsfähigkeit nachweisen, im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Untersucher; aber in seiner Aufführung subjektiver Beschwerden gibt er an, daß die Aufrechterhaltung der verlängerten Wachperiode ihm krisenhaft schwer fiel. Als solche regelmäßig wiederkehrenden Krisenpunkte stellte er besonders die sehr frühen Morgenstunden, auch die Zeit nach dem Mittagessen und den Abend um etwa 21 Uhr heraus (vergl. KLEITMAN). Auch bei Nachtarbeitern, die

nur einer Umstellung des Schlaf-Wach-Wechsels unterliegen, zeigt sich eine besondere Schlafbereitschaft in der Nacht; hervorgehoben wird die Zeit um 2 Uhr (KLEITMAN[16], JORES[3], SCHENK, vergl. HELLBRÜGGE[4] mit LANGE u. RUTENFRANZ, u.a.m.).

Zu diesen angegebenen Zeiten erfolgt aber einerseits die Umschaltung des vegetativen Nervensystems, andererseits wechselt auch die Dunkelphase auf die Helligkeitsphase über und umgekehrt, bzw. herrscht einerseits die trophotrope Vagusphase vor, andererseits die Dunkelheit. Wenn die hervorgehobenen Zeiten beim Gesunden, besonders aber beim Kranken bedeutsam sind, indem beim Gesunden oft eigenartige Halbwach-Träume den Einschlafenden aufschrekken oder beim Kranken klinische Erscheinungen verstärkt auftreten (Aufwachepilepsien (JANZ), größte Beschwerden des Asthmatikers am frühen Morgen und Asthma cardiale des Herzkranken (vergl. HOFF[1]), tetanische Anfälle, Einschlafschweiß des Tuberkulösen), dann kann daraus nicht ein maßgeblicher Einfluß des Licht-Dunkel-Wechsels abgeleitet werden. Diese Paradox- oder Kippreaktionen (SELBACH nach PIERACH[1]) finden ihre Erklärung in Folgendem: "Das vegetative Pendel gleitet in solchen Fällen in der Zeit des Einschlafens nicht zügig aus der ergotropen auf die trophotrope Seite hinüber, sondern schlägt nach der ergotropen Seite wieder zurück" (PIERACH[1]). Das Gleiche muß auch für den Wechsel der nächtlichen trophotropen Phase auf die Ergotropie gelten. Die genannten Phänomene sind also keineswegs auf den äußeren Tag-Nacht-Wechsel zurückzuführen, sondern auf die parallel zum Schlafen und Wachen verlaufende Umschaltung vegetativer Regulationen oder auf einen "Gütemangel" ihrer zentralen Steuerstellen Zwischenhirn-Hypophysensystem (PIERACH[2]).

Ein Einfluß des Hell-Dunkel-Wechsels auf die Schlaf-Wach-Periodik kann nur dann angenommen werden, wenn bei einer künstlichen vollständigen Ausschaltung von der Umwelt, wie es in Bunkern und Höhlen erreicht wird, Veränderungen im Schlaf-Wach-Rhythmus gefunden werden. Es zeigte sich in vielen Untersuchungen eindeutig, daß der Schlaf-Wach-Rhythmus dann in einen Rhythmus anderer Periodenlänge übergeht und diese Periode auch beibehält - ein Kennzeichen, das jeden endogenen Rhythmus markiert. Der Einfluß des Hell-Dunkel-Wechsels muß also offensichtlich wie bei jedem endogenen vegetativen Rhythmus in seiner zeitgebenden Funktion liegen, indem er die Einregulierung der endogenen Schlaf-Wach-Rhythmik auf den natürlichen Tag-Nacht-Wechsel vornimmt oder auch nur erleichtert. Andererseits kann auf Grund ihrer engen Koordination zum Sympathicus und Parasympathicus kaum nachgewiesen werden, ob der Einfluß über diese Koordination oder direkt, vielleicht über das Schlafzentrum, regulierend wirksam wird. Möglicherweise ergänzt die indirekte Wirkung über das vegetative Nervensystem einen direkten Effekt.

Einen Einfluß des natürlichen äußeren Tagesrhythmus erkennt HESS ([1]) allerdings auch an, wenn auch nicht in zeitgebender Funktion, sondern als Faktor, der eine Periodizität des Schlaf-Wach-Wechsels nach Art eines bedingten Reflexes zur Folge hat.

Als regulierender Faktor tritt vermutlich nicht nur der Hell-Dunkel-Wechsel auf. Aus Untersuchungen von Patienten mit Myxödem und Magersucht, deren Wachsein in charakteristischer Weise gestört war, schließt LÜDERITZ ([2]) wenigstens, daß der Schilddrüse eine regulierende Funktion für den Schlaf-Wach-Rhythmus zukommen muß. Doch soll auf die Möglichkeit einer Einwirkung anderer Faktoren auf die endogene Schlaf-Wach-Rhythmik nicht eingegangen werden.

Der Schluß, daß die endogene Schlaf-Wach-Rhythmik durch den Hell-Dunkel-Wechsel als Synchronisator beeinflußt wird, wird erhärtet durch Untersuchungen nach Flugreisen, die mit einer Verschiebung der Ortszeit einhergingen, wie sie von STRUGHOLD ([1]) vorgenommen wurden. Die dabei beobachteten Schlafstörungen lassen sich dadurch erklären, daß der Lichtzeitgeber eine der veränderten Ortszeit entsprechende Reizwirkung auf den Organismus ausübt, die eine Verwirrung des noch in der ursprünglichen Ortszeit orientierten Vegetativums zur Folge hat. Damit einher geht ein gleichsinniger Einfluß, durch Veränderungen der zeitgebenden soziologischen Rhythmik und durch das Zeitbewußtsein (vergl. HELLBRÜGGE) bedingt. Treten bei Nachtschichtarbeitern ähnlich Schlafstörungen auf (MENZEL[1, 10, 11], ULICH u.a.), so muß dafür ebenfalls der im natürlichen Tagesgang weiterlaufende Lichtzeitgeber, die soziologische Rhythmik und das Zeitbewußtsein verantwortlich gemacht werden.

Erfolgreich und störungsfrei kann daher nach ASCHOFF ([10]) der Schlaf-Wach-Rhythmus nur mit gleichzeitiger Umstellung dieser Zeitgeber in seiner Phase verschoben werden; andernfalls treten Störungen auf, weil viele Rhythmen an ihrem durch die Zeitgeber regulierten 24-Stunden-Rhythmus festhalten und auf Grund ihrer Koordination zum Schlaf-Wach-Rhythmus diesen gegensinnig beeinflussen. HOFF ([4]) gibt ähnlich an, daß zwar eine Adaptation an die neuen Bedingungen erfolgt, daß diese Anpassung aber nur teilweise und durch den Willen erfolgt, während andere Komponenten ihren kosmischen Rhythmus lange Zeit beibehalten. Kann auch bei Nachtarbeitern der Schlaf-Wach-Rhythmus jahrelang umgekehrt verlaufen und der Mensch sich längst an diesen inversen Verlauf gewöhnt haben, so können dennoch einige andere Körperfunktionen nach

dem ursprünglichen Tagesgang unverändert laufen (KENZEL[6]).

Die Untersuchungsergebnisse an Menschen, die sich unter natürlichen Umweltbedingungen weiterlebend willkürlich den Schlaf versagten, könnten sowohl durch Einfluß des Hell-Dunkel-Wechsels als auch durch die soziale Lebensroutine bewirkt sein. Bedeutung haben diese Untersuchungen aber nicht hinsichtlich des Hell-Dunkel-Einflusses, sondern in anderer Richtung: sie zeigen, daß die Bindung der Schlaf-Wach-Rhythmik an den kosmischen Tagesverlauf sich immer durch den menschlichen Willen lösen läßt, wenn auch mit unterschiedlicher Schwierigkeit (ASCHOFF[1], SCHENK, vergl. HOFF[4]). Eine willensmäßige Ausschaltung des Schlafbedürfnisses kann allerdings nicht über längere Zeit durchgehalten werden (KLEITMAN[15]). Verschiedene Untersucher kamen beim Menschen alle auf ungefähr die gleiche Grenze von 84 Stunden (HERZ).

So ist also die Rolle des Hell-Dunkel-Wechsels nur eine nebengeordnete, indem sie unter künstlich veränderten Bedingungen die Schlaf-Wach-Periodik entweder direkt über das Schlafzentrum, sicher aber indirekt über andere vegetative Funktionsrhythmen und über die Zweiphasigkeit des vegetativen Nervensystems begünstigend oder hemmend beeinflußt. Eine Grundrhythmik ist jedoch auch spontan vorhanden - ob nun als endogener Schlaf-Wach-Rhythmus oder ob im Sinne einer durch das vegetative Nervensystem induzierten Periodik oder ob als endogener Rhythmus mit echter Koppelung an den Sympathicus und Parasympathicus.

Wenn beim Nachtschichtarbeiter der Tagesschlaf nur als oberflächlich und als nicht so erholsam empfunden wird, dann ist weniger die Helligkeit die Ursache als die umgebenden Geräusche und das Bewußtsein seiner inversen Lebensweise. Untersteht der Organismus aber dem natürlich ablaufenden Tagesgang, dann kann ein verstärkter Einfluß des Lichtes inso-

fern wahrgenommen werden, als die Helligkeit das Wachsein durch die vermehrte Reizaufnahme über das Auge und Impulsabgabe an das Nervensystem fördert und die Dunkelheit als eine zusätzliche Reizverminderung den Schlafeintritt begünstigt.

Die Bedeutung des natürlichen Tag-Nacht-Wechsels muß daher in seinem den endogenen Schlaf-Wach-Rhythmus in dessen zeitlichem Verlauf regulierenden und festigenden Einfluß gesehen werden.

5. Die Bedeutung des Hell-Dunkel-Wechsels für den Körper

Die Aufgabe des Hell-Dunkel-Wechsels für den Schlaf-Wach-Rhythmus des Menschen könnte, verallgemeinernd auf die gesamte vegetative Rhythmik angewandt, auch für diese in ihrer Bedeutung bestätigt werden. Zeigt doch die Licht-Dunkel-Periodik des normalen Tagesablaufes über die dargestellten Wirkungswege einen klaren Einfluß auf die vegetativen Funktionsperioden. Nimmt sowohl der Tag-Nacht-Wechsel für pflanzliche und tierische Organismen eindeutig die überragende Stellung ein und wird bei ihnen nur in Ausnahmezuständen eine andere Periodik der Umwelt dominierend, wie nach einer Kältestarre der Temperaturanstieg (BÜNNING[3]), oder wie im Hungerzustand die Nahrungsrhythmik, so muß für den Organismus des Menschen die Bedeutung von Licht und Dunkelheit eingeschränkt werden.

Denn beim Menschen stehen im Wettstreit mit dem Hell-Dunkel-Zeitgeber die zeitgebenden soziologischen Rhythmen und der Mensch selbst durch das Bewußtsein seiner für ihn besonderen Lebensweise und seiner Einordnung in den Zeitablauf der Umwelt und durch seinen Willen, mit dessen Hilfe er sich von der natürlichen Bindung durch den Tagesablauf lösen kann. Zwar ist die soziologische Rhythmik durch den Einfluß der äußeren Tagesrhythmik mit ihrer Licht-Dunkel-Verteilung begründet, doch hat sie als Zeitgeber Selbständigkeit erlangt. Und das in einem Grade, der eine Wirksamkeit des Lichtzeitgebers sogar übertreffen kann. Doch darauf ist an anderer Stelle eingegangen worden.

Die Bedeutung des solaren Tag-Nacht-Wechsels

liegt, zusammenfassend betrachtet, in seiner Funktion als Zeitgeber. Als solcher erfüllt er im wesentlichen zwei Aufgaben, die beide durch direkte Wirkung auf die Steuer- und Funktionsrhythmik des menschlichen Körpers ausgeübt werden.

Die eine Aufgabe bezweckt die Einregulierung der endogenen Rhythmik auf den äußeren 24-Stunden-Tag, wobei im technischen Sinne ausgedrückt ein selbsterregt schwingender Oszillator auf eine andere Frequenz gebracht wird, indem er an ein andersfrequentes Schwingungssystem gekoppelt wird. Mit dieser Koppelung geht eine Korrektur des circadianen Rhythmus einher. Die individuell verschiedenen Periodenlängen, in den Organismen mehr oder weniger fest verankert, würden ein Zusammenleben der Menschen kaum möglich machen; die Ruhephase des einen überschnitte sich mit der Arbeitszeit des anderen. Die Einregulierung, die in dem einen Organismus eine Korrektur größeren Ausmaßes zur Folge hat, in einem anderen die Periodenlänge nur um einen geringen Betrag verändert, ermöglicht einen phasengleichen Ablauf nicht nur mit der kosmischen Umwelt, sondern auch innerhalb der menschlichen Gemeinschaft. Je stärker nun das andersfrequente Schwingungssystem ist, desto leichter wird der selbsterregt schwingende Oszillator ihm in seiner Frequenz folgen - ein endogener Rhythmus richtet sich immer nach dem dominanten Synchronisator, sofern er sich überhaupt ausrichtet und nicht nach seiner Eigenfrequenz verläuft. Dem natürlichen Tagesablauf ordnet sich die soziologische Rhythmik eindeutig unter, von einem Wettstreit beider Zeitgeber kann unter natürlichen Bedingungen daher keine Rede sein; beide Zeitgeber arbeiten synchron miteinander. Auf diese Weise wird die zeitgebende Wirkung des Hell-Dunkel-Wechsels im Sinne der Einregulierung

verstärkt. Durch das Aufzeigen der Wirkungswege des Lichtzeitgebers ist eine direkte Wirkung erwiesen.

Aus dieser Aufgabe der Einregulierung der endogenen Rhythmik auf den 24-Stunden-Tag ergibt sich die zweite Aufgabe. Die Koppelung der endogenen Rhythmik an den natürlichen Tagesgang als an einen Zeitgeber mit relativ konstanter Frequenz wirkt sich auf den veränderlichen circadianen Rhythmus stabilisierend aus. Der Tag-Nacht-Wechsel dient damit außerdem der Ökonomie des menschlichen Organismus, daß nicht zu jeder Tageszeit gleich starke Reize oder Reizkomplexe auf den verschieden stark auf diese Reize ansprechbaren Körper treffen. Sondern am Tage fördert sowohl das Licht als auch die durch die Helligkeit bedingte soziologische Rhythmik, z.B. die Geräuschperiodik, direkt die Aktivität des am Tage reizaufnahmebereiten Organismus; während die Nacht durch die zusätzliche Reizverminderung der Dunkelheit gleichsinnig auf die in ihrer Aktivität eingeschränkte Funktionsrhythmik hinsichtlich einer voll wirksamen Ruhephase Einfluß hat.

Diese Wirtschaftlichkeit durch das Zusammengehen des Licht-Dunkel-Rhythmus mit der endogenen Rhythmik festigt die Periodenabläufe des Vegetativums, wie jede zeitliche oder räumliche Ordnung festigend und erhaltend auf ein System wirkt. Die Stabilisierung der vegetativen Rhythmik ist aber auch durch die rein technische Koppelung an den solaren 24-Stunden-Rhythmus erreicht, wie früher gezeigt wurde.

Eine solche stabile Zeitordnung geregelter und koordinierter Rhythmusabläufe kann viel dazu beitragen, einen Organismus gesund, das bedeutet nicht nur funktionstüchtig sondern auch in rhythmischer Ordnung, zu erhalten.

Zusammenfassung

An Hand von Literaturberichten wurde versucht, einen Überblick über die Beziehung der 24-Stunden-Rhythmik zum Hell-Dunkel-Wechsel und zur natürlichen Lebensordnung zu geben. Dabei stand die Bedeutung der Licht-Dunkel-Periodik für die endogene Tagesrhythmik im Vordergrund des Berichtes.

Für die endogene Tagesrhythmik sind drei Tatsachen wesentlich:

1. Sie ist ein autonom ablaufendes, selbsterregt schwingendes System.
2. Sie weist eine circadiane Periodik mit nur ganz leicht individueller Unterschiedlichkeit auf, wenn sie frei von sie beeinflussenden Zeitgebern ist.
3. Sie wird normalerweise von verschiedenen Zeitgebern mit dem natürlichen Tag-Nacht-Wechsel synchronisiert, wobei eine individuell unterschiedliche Korrektur erfolgt. Dabei spielt der Lichtzeitgeber gemeinsam mit den sozialen Zeitgebern und dem damit eng verbundenen Zeitbewußtsein beim Menschen eine besondere Rolle.

Das Zusammengehen von endogen verlaufender Rhythmik und durch Zeitgeber beeinflußbarer exogener Komponente unterstützt einen ordnungsgemäßen Ablauf der vegetativen Funktionen und eine Anpassung an den solaren Tag-Nacht-Rhythmus.

Das Steuerungszentrum der vegetativen Rhythmik stellt wohl das Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennieren-System dar, das selbst rhythmische Veränderungen aufweist und vermutlich diese Rhythmik den vegetativen Funktionen auferlegt. Das Licht wirkt über das Auge mit einem dazu gehörenden vegetativen Kerngebiet auf den Hypothalamus und von dort auf die Hypophyse.

Dadurch wird der Hell-Dunkel-Wechsel zu dem wichtigsten exogenen Zeitgeber, der über das Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennieren-System die vegetativen Funktionen im 24-Stunden-Rhythmus steuert.

Die verschiedenen circadianen Funktionsrhythmen sind in ihrem Einzelablauf selbst geregelt, werden durch Koppelung aufeinander abgestimmt und mit der äußeren Umwelt synchronisiert. Diese Beziehungen können auf einer dianen Phasenkarte dargestellt werden: tagesperiodische Funktionsverläufe sind in einem Kurvenbild zusammengestellt, so daß ihre Phasenbeziehungen untereinander und zur Umwelt aufgedeckt und verglichen werden können.

Als Beispiel eines endogenen Rhythmus wird der Schlaf-Wach-Rhythmus in seinem Verhältnis zu anderen vegetativen Rhythmen und zum solaren Hell-Dunkel-Wechsel erläutert.

Die wichtigsten Aufgaben der einzelnen Zeitgeber, besonders des Lichtes und der soziologischen Faktoren, für den menschlichen Organismus sind:

1. Es erfolgt eine Einregulierung circadianer Rhythmik auf den 24-Stunden-Tag. Dadurch wird zugleich ein phasengleiches Verhalten des Einzelnen innerhalb der menschlichen Gesellschaft erleichtert.
2. Es erfolgt eine Stabilisierung des rhythmischen Ablaufes der vegetativen Funktionen. Sie wird erreicht durch enge Koppelung der endogenen Rhythmik an die regelmäßig, streng rhythmisch ablaufenden exogenen Reize.

Eine Phasenverschiebung eines Zeitgebers hat eine entsprechende Phasenänderung des beeinflußten Rhythmus zur Folge. Dabei richtet sich der Rhythmus immer nach dem dominanten Zeitgeber. Stehen gleichwertige Zeitgeber nebeneinander, dann wird entweder eine Wechselwirkung unter diesen Zeitgebern erreicht, d.h. ihre Phasendifferenz wird gleich Null (positive

Wechselwirkung), oder es erfolgt keine Wechselwirkung der Synchronisatoren, ihre Phasen differieren beträchtlich (negative Wechselwirkung).

Lichtzeitgeber und soziologische Rhythmik haben in unseren Regionen einen gleichsinnigen Einfluß auf die vegetative Rhythmik. Die soziologische Rhythmik ordnet sich dabei dem natürlichen Hell-Dunkel-Wechsel unter.

Die aufgezeigten Wechselbeziehungen zwischen äußeren Zeitgebern und innerer Rhythmik halten den Organismus in einer labilen, ständig gesteigert reaktionsbereiten Verfassung. Die Wechselwirkung zwischen innerer Gesetzmäßigkeit (Anlage) und äußerem Einfluß (Peristase) wiederholt so auf der Ebene vegetativer Steuerungen einen ähnlichen Vorgang, wie er auch sonst für den Menschen charakteristisch ist.

Abkürzungsverzeichnis

Am. Ass. Adv. Sci.	American Association for the Advancement of Sciences, Washington.
A. Med. Scand.	Acta Medica Scandinavica, Stockholm.
Ann. N.Y. Acad. Sci.	Annals of the New York Academy of Sciences.
C.S.H. Symp. Quant. Biol.	Cold Spring Harbour Symposia on Quantitative Biology, Long Island Biological Association, New York.
Biol. Bull.	Biological Bulletin.
Rep. 39th Ross Conf. Ped. Res.	Report of the 39th Ross Conference on Pediatric Research, Ross Laboratories, Ohio, 1961.
Rep. ... Int. Conf. SBR	Report of the ... International Conference of the Society for Biological Rhythm Research.
Verh. ... Konf. IGBR	Verhandlungen der ... Konferenz der Internationalen Gesellschaft für Biologische Rhythmusforschung.

Im übrigen wurden die üblichen Abkürzungen verwendet.

Literaturverzeichnis

Adams, O.S., J.T. Ray, W.D. Chiles : Prolonged human performance as a function of the work-rest cycle.
Aerospace Med. 32, 1961, S. 218.

Appel, W. (1), K.J. Hansen : Lichteinwirkung, Tagesrhythmik der eosinophilen Leukocyten und Hypophysen-Nebennierenrinden System.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 199, 1952, S. 530.

Appel, W. (2) : Über die Tagesschwankungen der Eosinophilen.
Z. Exp. Med. 104, 1938, S. 15.

Arborelius, M. : Die klinische Bedeutung der menschlichen Rhythmik. 1st Conf. SBR, Ronneby, Sweden, 1937.
Dtsch. Med. Wschr. 64, 1938, S. 993.

Aschoff, J. (1) : Der biologische Tag.
Mitt. Max-Planck-Ges. 6, 1959, S. 381.

Aschoff, J. (2) : Exogene und endogene Komponente der 24-Stunden-Periodik bei Tier und Mensch.
Naturwiss. 42, 1955, S. 569.

Aschoff, J. (3), R. Wever : Spontanperiodik des Menschen bei Ausschluß aller Zeitgeber.
Naturwiss. 49, 1962, S. 337.

Aschoff, J. (4) : Biologische Uhren.
Internat. Committee of Photobiology, Progress in photobiology; Elsevier, Amsterdam 1961, S. 50.

Aschoff, J. (5) : Exogenous and Endogenous Components in Circadian Rhythms.
In: Biological Clocks, C.S.H. Symp. Quant. Biol. 25, 1960, S. 11.

Aschoff, J. (6), K. Honma : Art- und Individualmuster der Tagesperiodik.
Z. vergl. Physiol. 42, 1959, S. 383.

Aschoff, J. (7), R. Wever : Biologische Rhythmen und Regelung.
Bad Oeynhausener Gespräche V, Berlin 1962, S. 1.

Aschoff, J. (8) : Der Tagesgang der Körpertemperatur beim Menschen.
Klin. Wschr. 33, 1955, S. 545.

Aschoff, J. (9) : Zeitgeber der 24-Stunden-Periodik.
Verh. 4. Konf. IGBR, A. Med. Scand. Suppl. 307, 1955, S. 50.

Aschoff, J. (10) : Aktivitätsmuster der Tagesperiodik.
Naturwiss. 44, 1957, S. 361.

Aschoff, J. (11) : Gesetzmäßigkeiten der biologischen Tagesperiodik.
Dtsch. Med. Wschr. 88, 1963, S. 1930.

Aschoff, J. (12) : Zeitgeber der tierischen Tagesperiodik.
Naturwiss. 41, 1954, S. 49.

Aschoff, J. (13) : Biologische Periodik als selbsterregte Schwingung.
Naturwiss. 138, 1964, S. 51.

Aschoff, J. (14) : Physiologie biologischer Rhythmen.
Ärztliche Praxis 18, 1966, S. 1569.

Aschoff, J. (15) : Science 148, 1965, S. 1427.

Ax, A., E.D. Luby : Autonomic responses to sleep deprivation.
A.M.A. Arch. Gen. Psychiat. 4, 1961, S. 55.

Barnum, C.P. : Relative Specific Activity of RNA and DNA in Liver.
In: Circadian Systems, Rep. 39th Ross Conf. Ped. Res. 1961, S. 79.

Becher, H. : Zusammenfassende Darstellungen der Arbeiten 1954 - 1955.
In: Auge und Zwischenhirn, 23. Beiheft Klin. Mbl. Augenhlk. 1955, S. 1.

Benedict, F.G., J.F. Snell : Körpertemperaturschwankungen mit besonderer Rücksicht auf den Einfluß, welchen Umkehrung der täglichen Lebensgewohnheit beim Menschen hat.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 90, 1902, S. 33.

Benedict, F.G. : Studies on body temperature. I. Influence of the inversion of daily routine. The temperature of night-workers.
Am. J. Physiol. 11, 1904/05, S. 145.

Berg, H. : Exogener oder endogener 24-Stunden-Rhythmus?
Grenzgeb. Med. 9, 1949, S. 386.

Bjerner, B., A. Swensson : Schichtarbeit und Rhythmus.
Verh. 3. Konf. IGBR, A. Med. Scand., Suppl. 278, 1953, S. 102.

Bliss, E.J. , Sandberg A.A., D.H. Nelson, K. Eik-Nes : The normal levels of 17-hydroxycorticosteroids in the peripheral blood of man.
J. Clin. Invest. 32, 1953, S. 818.

Blume, J. (1) : Über die Beeinflussung des Grundrhythmus der Körpertemperatur durch rhythmische Änderungen der Wach- und Schlafzeiten.
Z. Ges. Exp. Med. 128, 1957, S. 452.

Blume, J. (2) : Z. Kreislaufforsch. 44, 1955, S. 461.

Bochnik, H.J. (1) : Mehrgleisige simultane Untersuchungen spontaner Tagesschwankungen sensibler, motorischer und vegetativer Funktionen.
Nervenarzt 29, 1958, S. 307.

Bochnik, H.J. (2) : Über Tagesschwankungen zentralnervöser und autonomer Funktionen.
Verh. 3. Konf. IGBR, A. Med. Scand., Suppl. 278, 1953, S. 122.

Brown Jr., F.A. (1) : Biological Chronometry.
Symp. on Biol. Chronometry, Storrs, USA 1956; Am. Naturalist 91, 1957, S. 129.

Brown Jr., F.A. (2) : Response of a living organism, under "constant conditions" including pressure, to a barometric-pressure-correlated, cyclic, external variable.
Biol. Bull. 112, 1957, S. 288.

Brown Jr., F.A. (3) : Living Clocks.
Science 130, 1959, S. 1535.

Brown Jr., F.A. (4), H.M. Webb, M.F. Bennett : Proof for an endogenous component in persistent solar and lunar rhythmicity in organisms.
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 41, 1955, S. 93.

Brown Jr., F.A. (5) : Extrinsic Rhythmicality; A Reference Frame for Biological Rhythms under so-called Constant Conditions.
Symp. on Rhythmic Functions in the Living System , New York, USA 1961; Ann. N.Y. Acad. Sci 98, 1962, S. 775.

Brown Jr., F.A. (6) : Extrinsic Rhythmicality and the Timing of the Circadian Rhythms.
In: Circadian Systems, Rep. 39th Ross Conf. Ped. Res. 1961, S. 28.

Brown Jr., F.A. (7), H.M. Webb, M.F. Bennett, M.I. Sandeen : Evidence for an exogenous contribution to persistent diurnal and lunar rhythmicity under so-called constant conditions.
Biol. Bull. 109, 1955, S. 238.

Bruce, V.G. (1) : Environmental Entrainment of Circadian Rhythms.
In: Biological Clocks, C.S.H. Symp. Quant. Biol. 25, 1960, S. 29.

Bruce, V.G. (2), C.S. Pittendrigh : Temperature independence in a unicellular "clock".
Proc. Nat. Acad. Sci. 42, 1956, S. 676.

Bünning, E. (1), F.J. Leinweber : Die Korrektion des Temperaturfehlers der endogenen Tagesrhythmik.
Naturwiss. 43, 1956, S. 42.

Bünning, E. (2), M. Ruddat : Weitere Untersuchungen zur Deutung der physiologischen Uhr als Kippschwingungssystem.
Naturwiss. 47, 1960, S. 286.

Bünning, E. (3) : Die physiologische Uhr.
Springer, Berlin 1963.

Bünning, E. (4) : Biological Clocks, Opening Adress.
In: Biological Clocks, C.S.H. Symp. Quant. Biol. 25, 1960, S. 1.

Bünning, E. (5) : Physiological mechanism and biological importance of the endogenous diurnal periodicity in plants and animals.
In: Photoperiodism and Related Phenomena in Plants and Animals. Am. Ass. Adv. Sci., Suppl. 55, 1959, S. 507.

Bünning, E. (6) : Known and unknown principles of biological chronometry.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 138, 1967, S. 515.

Clara, M. : Das Nervensystem des Menschen.
Barth, Leipzig 1942.

Clauser, G. : Die Kopfuhr.
Stuttgart 1954.

Conroy, R.T.W.L. (1) : Plasma levels of adrenal corticosteroids after prolonged isolation.
J. Physiol. 189, 1967, S. 31 P.

Conroy, R.T.W.L. (2) : Circadian rhythm of plasma 11-hydroxycorticosteroids in nightworkers.
J. Physiol 191, 1967, S. 21 P.

Dell' Acqua, G. : Biochemische und klinische Bemerkungen über 24-Stunden-Rhythmen.
Rep. 7th Conf. SBR, Panminerva Medica 1962, S. 36.

Doe, R.P. (1), J.A. Vennes, E.B. Flink : Diurnal variation of 17-hydroxycorticosteroids, sodium, potassium, magnesium and creatinine in normal subjects and in cases of treated adrenal insufficiency and Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocrinol. 20, 1960, S. 253.

Doe, R.P. (2), E.B. Flink, M.G. Goodsell (Flint) : Relationship of diurnal variation in 17-hydroxycorticosteroid levels in blood and urine to eosinophils and electrolyte excretion.
J. Clin. Endocrinol. 16, 1956, S. 196.

Doe, R.P. (3), E.B. Flink, M.G. Flint : Correlation of Diurnal Variations in Eosinophils and 17-hydroxycorticosteroids in Plasma and Urine. (Abstract of Doe[2]). J. Clin. Endocrinol. 14, 1954, S. 774.

Eiff, A.W. von (1) : Das Verhalten mehrerer Körperfunktionen während eines 7-tägigen Rhythmusversuches und die Bedeutung des Zeitbewußtseins.
Verh. 4. Konf. IGBR 1953, A. Med. Scand., Suppl. 307, 1955, S. 140.

Eiff, A.W. von (2), E.M. Böckh, H. Göpfert, F. Pfleiderer, und T. Steffen : Die Bedeutung des Zeitbewußtseins für die 24-Stunden-Rhythmen des erwachsenen Menschen.
Z. ges. Exp. Med. 120, 1952, S. 295.

Eik-Nes, K., L.D. Clark : Diurnal variation of plasma 17-hydroxycorticosteroids in subjects suffering from severe brain damage.
J. Clin. Endocrinol. 18, 1958, S. 764.

Flink, E.B., F. Halberg : Clinical studies on eosinophil rhythm.
J. Clin. Endocrinol. 12, 1952, S. 922.

Forsham, P.H., V. Di Raimondo, D. Island, A.P. Rinfret, R.H. Orr : Dynamics of Adrenal Function in Man.
In: The Human Adrenal Cortex;
CIBA Foundation Colloquia on Endocrinology, Vol. VIII, 1955, S. 279.

Forsgren, E. (1), R. Schnell : On the rhythm of metabolism.
A. Med. Scand. 82, 1934, S. 155.

Forsgren, E. (2) : Über die rhythmische Funktion der Leber und ihre Bedeutung für den Kohlenhydratstoffwechsel bei Diabetes und für die Insulinbehandlung.
Klin. Wschr. 8, 1929, S. 110.

Forsgren, E. (3) : Über die Rhythmik der Leberfunktion, des Stoffwechsels und des Schlafes.
Stockholm, 1935.

Forsgren, E. (4) : Om leverns rytmiska funktion och insulinets inverkan på leverns glykogenhalt.
Hygiea (Swed.) 91, 1929, S. 369.

Forsgren, E. (5) : Mikroskopiska och Experimentella Leverundersökningar.
Diss. Stockholm, 1927.

Forsgren, E. (6) : Die Rhythmik der Leberfunktion und des Stoffwechsels.
Dtsch. Med. Wschr. 64, 1938, S. 743.

Frank, G.S. (1) : Circadian Aspects of the Normal Human Electroencephalogram.
In: Circadian Systems, Rep. 39th Ross Conf. Ped. Res. 1961, S. 48.

Frank, G. (2), R. Harner, J. Matthews, E. Johnson, F. Halberg : Circadian periodicity and the human electroencephalogram.
EEG. Clin. Neurophysiol. 13, 1961, S. 822.

Frauchinger, E. : Rhythmus und Takt in der Lehre vom Leben bei Klages.
Verh. 4. Konf. IGBR 1953, A. Med. Scand., Suppl. 307, 1955.

Frey, E. : in: Auge und Zwischenhirn, Beiheft Klin. Mbl. Augenhlk. 23, 1955, S. 45.

Georgi, F. : Rhythmusstörungen im psychophysischen Geschehen.
Verh. 3. Konf. IGBR, A. Med. Scand., Suppl. 278, 1953.

Gerritzen, F. : Der 24-Stundenrhythmus in der Diurese.
Dtsch. Med. Wschr. 64, 1938, S. 746.

Gessler, H. : Die täglichen Schwankungen der Körpertemperatur.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 207, 1925, S. 390.

Gibson, R.B. : The effects of transposition of the daily routine on the rhythm of temperature variation.
Am. J. Med. Sci. 129, 1905, S. 1048.

Gofferjé, F. : Die Tagesschwankungen der Körpertemperatur beim gesunden und beim kranken Säugling.
Jb. Kinderhlk. 68, 1908, S. 131.

Gollwitzer-Meier, K., Chr. Kroetz : Über den Blutmechanismus im Schlaf.
Biochem. Z. 154, 1924, S. 82.

Graf, O. : Welche Menschen eignen sich nicht zur Nachtarbeit?
Dtsch. Med. Wschr. 82, 1957, S. 2236.

Grote, L.R. : Der phasische Aufbau des Lebensablaufs und das Problem der biotischen Zeit.
Verh. 3. Konf. IGBR 1949, A. Med. Scand., Suppl. 278, 1953.

Guillemin, R., W.E. Dear, R.A. Liebelt :
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 101, 1959, S. 394.

Gyllenswärd, Å. : The rhythm of body temperature in children, studied with continous registration.
Acta Ped. 40, Suppl. 83, 1951, S. 177.

Halberg, F. (1) : Methodological Aspects of Studies on Physiological Rhythms with Special Reference to the Adrenal Cycle.
Rep. 5. Int. Conf. SBR 1955, ACO-Print, Stockholm 1961, S. 98.

Halberg, F. (2) : Physiological 24-h-periodicity; General and procedural considerations with reference to the adrenal cycle.
Z. Vit. Horm. Fermentforsch. 10, 1959, S. 225.

Halberg, F. (3) : Circadian Temporal Organization and Experimental Pathology.
Rep. 7. Int. Conf. SBR 1960, Panminerva Medica 1962, S. 52.

Halberg, F. (4) : Temporal Organization of Physiologic Function.
In: Biological Clocks, C.S.H. Symp. Quant. Biol. 25, 1960, S. 289.

Halberg, F. (5) : The 24-h-scale; A time dimension of adaptive functional organization.
Persp. Biol. Med. 3, 1960, S. 491.

Halberg, F. (6) : Application of General Harmonic Analysis to Circadian Systems.
Rep. 39th Ross Conf. Ped. Res. 1961, S. 23.

Halberg, F. (7) : Circadian Aspects of Mitosis and Metabolism.
Rep. 39th Ross Conf. Ped. Res. 1961, S. 41.

Halberg, F. (8) : Some physiological and clinical aspects of 24-h-periodicity.
Lancet 73, 1953, S. 20.

Halberg, F. (9) , R.B. Howard : 24-h-periodicity and experimental medicine; examples and interpretations.
Postgrad. Med. 24, 1958, S. 349.

Halberg, F. (10) : Circadian rhythms in experimental medicine.
Proc. Royal Soc. Med. 56, 1963, 253.

Halberg, F. (11), E. Halberg, C.P. Barnum, J.J. Bittner : Physiologic 24-hour Periodicity in Human Beings and Mice; The Lighting Regimen and Daily Routine. Conf. on Photoperiodism 1957.
In: Photoperiodism and related phenomena in plants and animals, Am. Ass. Adv. Sci., publ. 55, 1959, S. 803.

Halberg, F. (12), M.B. Visscher, E.B. Flink, K. Berge, F. Bock: Diurnal rhythmic changes in blood eosinophil levels in health and in certain deseases.
Lancet 71, 1951, S. 312.

Halberg, F. (13), L. Levy, M.B. Visscher : Relation of 24-h-rhythm in body temperature to lighting conditions and to the adrenal.
Fed. Proc. 12, 1953, S. 59.

Halberg, F. (14), R.E. Peterson, R.H. Silber : Phase relations of the 24-h periodicities in blood corticosterons, mitoses in cortical adrenal parenchyma and total body activity.
Endocrinology 64, 1959, S. 222.

Halberg, F. (15), L.A. French, R.J. Gully : 24-h rhythms in rectal temperature and blood eosinophils after hemidecortication in human subjects.
J. Appl. Physiol. 12, 1958, S. 381.

Halberg, F. (16), E.B. Flink, M.B. Visscher : Alteration in diurnal rhythm in circulating eosinophil level in adrenal insufficiency.
Am. J. Physiol. 167, 1951, S. 791.

Halberg, F. (17) : Beobachtungen über 24-Stunden-Periodik in standardisierter Versuchsanordnung vor und nach Epinephrektomie und bilateraler optischer Enukleation.
Ber. Ges. Physiol. 162, 1954, S. 354.

Halberg, F. (18) : Experimentelles zur Physiologie des Nebennierenzyklus.
Verh. 4. Konf. IGER 1953, A. Med. Scand., Suppl. 307, 1955, S. 117.

Halberg, F. (19) ; The Adrenal Cycle.
In: Circadian Systems, Rep. 39th Ross Conf. Ped. Res. 1961, S. 57.

Halberg, F. (20) : Circadian Desynchronization.
In: Circadian Systems, Rep. 39th Ross Conf. Ped. Res. 1961, S. 18.

Halberg, F. (21), M.B. Visscher : Zum Eosinophilentest. Probleme des Hypophysen-Nebennieren Systems.
Freiburger Symp. 1953, S. 155.

Halberg, F. (22), M.B. Visscher : Am. J. Physiol. 171, 1952, S. 732.

Halberg, F. (23), P.G. Albrecht, J.J. Bittner : Am. J. Physiol. 197, 1959, S. 1083.

Halberg, F. (24), H. Vermund, E. Halberg, C.P. Barnum : Endocrinology 59, 1956, S. 364.

Halberg, F. (25), G. Frank, R. Harner, J. Matthews, H. Aaker, H. Gravem, J. Melby : Experentia 17, 1961, S. 282.

Hamner, K.C. : Photoperiodism and Circadian Rhythms.
In: Biological Clocks, C.S.H. Symp. Quant. Biol. 25, 1960, S. 269.

Hastings, J.W. (1), V.C. Bode : Biochemistry of Rhythmic Systems.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 98, 1962, S. 876.

Hastings, J.W. (2), D.M. Sweeney : On the Mechanism of Temperature Independence in a Biological Clock.
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.), 43, 1957, S. 804.

Haus, E. (1) : Circadian Aspects of Adrenal Reaction to Unspecific Stimulation and ACTH.
In: Circadian Systems, Rep. 39th Ross Conf. Ped. Res. 1961, S. 64.

Haus, E. (2), F. Halberg : Der circadiane Adrenalzyklus und seine Bedeutung für die Reaktionsbereitschaft der Nebennierenrinde.
Wiener Z. Inn. Med. 43, 1962, S. 361.

Haus, E. (3) : Periodicity in Response and Susceptibility to Environmental Stimuli.
In: Photo-Neuro-Endocrine Effects in Circadian Systems with Particular Reference to the Eye, Ann. N.Y. Acad. Sci. 117, 1964, S. 292.

Hauty, G.T. (1) : Modifiability of Day-Night Cycling within an Improverished Sensory Environment.
Rep. 7th Int. Conf. SBR 1960, Panminerva Medica 1962, S. 70.

Hauty, G.T. (2) : Circadian System Analysis in Aerospace Medicine.
In: Circadian Systems, Rep. 39th Ross Conf. Ped. Res. 1961, S. 88.

Hauty, G.T. (3), G.R. Steinkamp, W.R. Hawkins, F. Halberg : Circadian Performance Rhythms in Men Adapting to an 8-hour Day.
Fed. Proc. 19, 1960, S. 54.

Hauty, G.T. (4) : Periodic Desynchronization in Humans under Outer Space Conditions. Symp. on Rhythmic Functions in the Living System, Ann. N.Y. Acad. Sci. 98, 1962, S. 1116.

Heilig, R., H. Hoff : Schlafstudien. Klin. Wschr. 46, 1925, S. 2194.

Hellbrügge, Th. (1) : The Development of Circadian Rhythms in Infants. In: Biological Clocks, C.S.H. Symp. Quant. Biol. 25, 1960, S. 311.

Hellbrügge, Th. (2) : Die Entwicklung biologischer Rhythmen beim Menschenkind. Rep. 8th Conf. SBR 1963.

Hellbrügge, Th. (3), J.F. Lange, J. Rutenfranz : Über die Entwicklung von Tagesperiodischen Veränderungen der Pulsfrequenz im Kindesalter. Z. Kinderhlk. 78, 1956, S. 703.

Hellbrügge, Th. (4), J.F. Lange, J. Rutenfranz : Schlafen und Wachen in der kindlichen Entwicklung. Arch. Kinderhlk. Suppl. 39, 1959.

Hellbrügge, Th. (5), J. Lange, J. Rutenfranz, K. Stehr : Über das Entstehen einer 24-Stunden-Periodik physiologischer Funktionen im Säuglingsalter. Fortschr. Med. 81, 1963, S. 19.

Hellbrügge, Th. (6), J. Lange, J. Rutenfranz : Über die Entwicklung tagesperiodischer Funktionen in der ersten Lebenszeit. Rep. 6th Conf. SBR 1957.

Hellbrügge, Th. (7), J. Ehrengut-Lange, J. Rutenfranz, K. Stehr : Circadian Periodicity of Physiological Functions in Different Stages of Infancy and Childhood. In: Photo-Neuro-Endocrine Effects in Circadian Systems with Particular Reference to the Eye. Ann. N.Y. Acad. Sci. 117, 1964, S. 361.

Hellbrügge, Th. (8), J. Pechstein, R. Ullner, K. Reindl : Zum Verständnis der Periodik-Analyse in der Medizin.
Fortschr. Med. 85, 1967, S. 289.

Hering, E. : Zur Theorie der Nerventätigkeit.
Veit, Leipzig 1899.

Hertz, M. : On rhythmic phenomena in thyreoidectomized patients.
Rep. 14th Congress Scand. Psychiatrists, A. Psychiat. Scand. Suppl. 180 ad Vol. 40, 1964, S. 449.

Herz, F. : Selbstbeobachtung über freiwillige Schlafentziehung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 200, 1923, S. 429.

Hess, W.R. (1) : Der Schlaf.
Klin. Wschr. 12, 1933, S. 129.

Hess, W.R. (2) : Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems.
Basel 1948.

Hildebrandt, G. (1) : Rhythmus und Regulation.
Med. Welt 2, 1961, S. 73.

Hildebrandt, G. (2) : Zur Frage der Beziehung von Rhythmus und Regulation.
Rep. 5th Int. Conf. SBR, ACO-Print, Stockholm 1961, S. 105.

Hildebrandt, G. (3) : Grundlagen einer angewandten medizinischen Rhythmusforschung.
Heilkunst 1958, S. 1.

Hildebrandt, G. (4) : Über Tagesrhythmische Steuerung der Reagibilität.
Arch. Phys. Ther. 9, 1957, S. 293.

Hildebrandt, G. (5) : Balneologie und Rhythmusforschung.
Allg. Ther. 6 - 7, 1961.

Hildebrandt, G. (6) : Prinzipien der Regulation und ihre balneotherapeutische Bedeutung.
Arch. Phys. Ther. 7, 1955, S. 415.

Hill, S.R. Jr., H.L. Halley, W.R. Starnes, L.L. Hibbett : Studies on the diurnal pattern of urinary 17-hydroxy-corticoid and 17-ketosteroid excretion in patients with rheumatoid arthritis.
Ann. Rheumat. Dis. 15, 1956, S. 69.

Hirsch, G. : Die Ursachen des Rhythmus der Drüsen.
Verh. 3. Konf. I.G.B.R. 1949, A. Med. Scand., Suppl. 278, 1953, S. 137.

Hirsch, H.M. : Interrelationship of the Genetic, the Biochemical, and the Circadian Components.
In: Circadian Systems, Rep. 39th Ross Conf. Ped. Res. 1961, S. 71.

Hoff, F. (1) : Medizinische Klinik.
Stuttgart: G. Thieme, 1948.

Hoff, F. (2) : Grundformen vegetativer Regulationen.
Z. Mensch. Vererb. Konst. 33, 1956, S. 265.

Hoff, F. (3) : Die hypothalamische Steuerung des Hypophysenvorderlappens. Klinische Problemstellung.
Dtsch. Ges. Inn. Med., Wiesbaden 1965.

Hoff, F. (4) : Sleep Mechanisms. Summary and Conclusion from the Internal Medical Aspect.
Progress in Brain Research, Vol. 18, Elsevier, Amsterdam 1965.

Hoff, F. (5) : Klinische Physiologie und Pathologie. Thieme, Stuttgart 1950, S. 523ff.

Hoffmann, K. : Versuche zur Analyse der Tagesperiodik. I. Der Einfluß der Lichtintensität. Z. vergl. Physiol. 43, 1960.

Hollwich, F. (1) : Augenlicht und vegetative Funktionen. Med. Monatsspiegel (Merck), 5, 1956, S. 1.

Hollwich, F. (2) : Der Einfluß des Augenlichtes auf die Regulation des Stoffwechsels. In: Auge und Zwischenhirn, Enke, Stuttgart 1955. (Beih. klin. Monatsbl. Augenhlk. 23, 1955, S. 95.)

Hollwich, F. (3) : The Influence of Light via the Eyes on Animals and Man. Symp. on Photo-Neuro-Endocrine Effects in Circadian Systems with Particular Reference to the Eye, 1963, Ann. N.Y. Acad. Sci. 117, 1964, S. 105.

Hollwich, F. (4), S. Tilgner : Der Einfluß der Lichteinwirkung über das Auge auf Schilddrüse und Hoden. Dtsch. Med. Wschr. 87, 1962, S. 2674.

Hollwich, F. (5) : Untersuchungen über die Beeinflussung funktioneller Abläufe, insbesondere des Wasserhaushaltes, durch energetische Anteile der Sehbahn. Ber. Dtsch. Ophthalm. Ges. Heidelberg 54, 1948, S. 326.

Hollwich, F. (6) : Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen des "energetischen Anteiles der Sehbahn" zur Regeneration des Blutes. Münch. Med. Wschr. 7, 1953, S. 212.

Holmgren, H.J., Å. Swensson : Der Einfluß des Lichtes auf den 24-Stunden-Rhythmus der Aktivität, des Leberglykogens und der Körpertemperatur. Verh. 3. Konf. IGBR 1949, A. Med. Scand., Suppl. 278, 1953, S. 71.

Holmquist, A.B. : Der Zusammenhang zwischen dem Schlaf und dem Adrenalingehalt der Nebennieren. Skand. Arch. Physiol. 65, 1933, S. 18.

Hönig, M., E. Wallner, M. Radnót : Das Verhalten der lichtbedingten eosinopenischen Reaktion bei Erkrankungen des Sehnerven. A. Chirurg. Hung. 1964 .

Hufeland, Chr. W. : Die Kunst das menschliche Leben zu verlängern. Jena, 1798.

Janz, D. : The grandmal epilepsies and the sleeping-wakung cycle. Epilepsia (Amst.) 3, 1962, S. 69.

Jöchle, W. : Trends in Photophysiologic Concepts. Symp. on Photo-Neuro-Endocrine Effects in Circadian Systems with Particular Reference to the Eye, Ann. N.Y. Acad. Sci. 117, 1964, S. 88.

Jores, A. (1) : Die 24-Stunden-Periodik des Menschen. Med. Klin. 30, 1934 I, S. 468.

Jores, A. (2) : Über den Einfluß des Lichtes auf die 24-Stunden-Perioden des Menschen. Dtsch. Arch. Klin. Med. 176, 1934, S. 544.

Jores, A. (3) : Physiologie und Pathologie der 24-Stunden-Rhythmik des Menschen. Erg. Inn. Med. Kinderhlk. 48, 1935, S. 574.

Jores, A. (4) : Periodizität beim Menschen.
Stud. Gen. 2, 1949, S. 82.

Jores, A. (5) : Tag- und Nachtwechsel in seiner Wirkung auf den Menschen.
Klin. Wschr. 39, 1933 II, S. 1538.

Jores, A. (6) : Die Ursache der Rhythmik vom Gesichtspunkt des Menschen.
Rep. 1st Conf. SBR 1937, Dtsch. Med. Wschr. 64, 1938, S. 995.

Jores, A. (7) : Grundsätzliche Bemerkungen zu den rhythmischen Phänomenen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 61, 1955, S. 39.

Jores, A. (8) : Endokrines und vegetatives System in ihrer Bedeutung für die Tagesperiodik.
Dtsch. Med. Wschr. 64, 1938, S. 989.

Jores, A. (9) : Änderungen des Hormongehaltes der Hypophyse mit dem Wechsel von Licht und Dunkelheit.
Klin. Wschr. 14, 1935, S. 1713.

Jores, A. (10) : Zur Rhythmusforschung; Einleitung.
Dtsch. Med. Wschr. 64, 1938, S. 737.

Jores, A. (11) : Experimentelle Nykturie.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 178, 1935, S. 109.

Jores, A. (12), H. Beck : Die Nykturie als zentral bedingte Funktionsstörung des vegetativen Systems.
Dtsch. Z. Nervenhlk. 138, 1935, S. 4.

Jores, A. (13) : Neuere Ergebnisse der Rhythmusforschung.
Ärztl. Monatsh. 5, 1949/50, S. 355.

Jundell, J. : Über die nyktheneralen Temperaturschwankungen im ersten Lebensjahre des Menschen.
Jb. Kinderhlk. 59, 1904, S. 521.

Kaine, H.D., H.S. Seltzer, J.W. Conn : Mechanism of diurnal eosinophil rhythm in man.
J. Lab. Clin. Med. 45, 1955, S. 247.

Kalmus, H. (1) : Über das Problem der sogenannten exogenen und endogenen, sowie der erblichen Rhythmik, und organische Periodizität überhaupt.
Riv. Biol. 24, 1938, S. 191.

Kalmus, H. (2) : Repetition, Autonomy and Synchronization in the Living World.
Verh. 3. Konf. IGBR 1949, A. Med. Scand. Suppl. 278, 1953, S. 19.

Kalmus, H. (3) : Periodizität und Autochronie (= Ideochronie) als zeitregelnde Eigenschaften der Organismen.
Biol. Gen. 11, 1935, S. 93.

Klages, L. : Vom Wesen des Rhythmus.
Kampmann, Kampen/Sylt, 1934.

Kleitman, N. (1) : A Brief Activity Cycle in Man.
Rep. 5th Int. Conf. SBR, ACO-Print, Stockholm, 1955, S. 115.

Kleitman, N. (2) : Development of Circadian Rhythm in the Infant.
In: Circadian Systems, Rep. 39th Ross Conf. Ped. Res. 1961, S. 35.

Kleitman, N. (3), T.G. Engelmann : The Development of the Diurnal (24-hour) Sleep-Wakefulness Rhythm in the Infant.
Verh. 4. Konf. IGBR 1953, A. Med. Scand., Suppl. 307, 1955, S. 106.

Kleitman, N. (4), S. Titelbaum, H. Hoffmann : The establishment of the diurnal temperature cycle.
Am. J. Physiol. 119, 1937, S. 48.

Kleitman, N. (5) : The sleep-wakefulness cycle of submarine personnel.
Publ. Nat. Res. Council 1949, S. 329.

Kleitman, N. (6) : Sleep and Wakefulness.
Univ. Chicago Press, Ill., Chicago 1964.

Kleitman, N. (7) : Biological rhythms and cycles.
Physiol.Rev. 29, 1949, S. 1.

Kleitman, N. (8) u. E. Kleitman : Effects of non-twenty-four-hour routines of living on oral temperature and heart rate.
J. Appl. Physiol. 6, 1953, S. 283.

Kleitman, N. (9) , T.G. Engelmann : Sleep characteristics of infants.
J. Appl. Physiol. 6, 1953, S. 269.

Kleitman, N. (10) : The effects of muscular activity, rest, and sleep on the urinary excretion of phosphorus.
Am. J. Physiol. 74, 1925, S. 225.

Kleitman, N. (11) : Sleep, wakefulness, and consciousness.
Psych. Bull. 54, 1957, S. 354.

Kleitman, N. (12), H. Kleitman : The sleep-wakefulness pattern in the Arctic.
Sci. Monthly 76, 1953, S. 349.

Kleitman, N. (13) : The effects of prolonged sleeplessness on man.
Am. J. Physiol. 66, 1923, S. 67.

Kleitman, N. (14) : Studies on the physiology of sleep. V. Some experiments on puppies.
Am. J. Physiol. 84, 1927, S. 386.

Kleitman, N. (15) : Sleep.
Physiol. Rev. 9, 1929, S. 624.

Kleitman, N. (16) : Sleep.
Am. J. Sci. 187, 1952, S. 34.

Kraus, Fr. : Die allgemeine und spezielle Pathologie der Person. Klinische Syzygiologie.
Thieme, Leipzig 1919, S. 270ff, S. 275f.

Kreider, M.B. : Effects of sleep deprivation on body temperatures.
Fed. Proc. 20, 1961, S. 214.

Kroetz, Ch. : Über einige stoffliche Erscheinungen bei verlängertem Schlafentzug. I. Mitt. Der Säurebasenhaushalt.
Z. Exper. Med. 52, 1926, S. 770.

Laidlaw, J.C., D. Jenkins, W.J. Reddy, T. Jakobson : The diurnal variation in adrenocortical secretion.
J. Clin. Invest. 33, 1954, S. 950.

Landau, J., S. Feldman : Diminished endogenous morning eosinopenia in blind subjects.
J. Endocrinol. 15, 1954, S. 53.

Lehmann, G. (1) : Tagesrhythmik und Leistungsbereitschaft.
Verh. 3. Konf. IGBR 1949, A. Med. Scand., Suppl. 278, 1953, S. 108.

Lehmann, G. (2), H. Michaelis : Adrenalin und Arbeit. IV. Mitt. Adrenalin und Leistungsfähigkeit.
Arbeitsphysiol. 12, 1943, S. 305.

Levy, F.M., G. Conge : Action de la lumière sur l'éosinophilie sanguine chez l'homme.
C. R. Soc. Biol. 147, 1953, S. 586.

Lewis, H.E., J.P. Masterton : The influence of a polar environment on sleep-wakefulness patterns in man.
J. Physiol. 129, 1955, S. 82.

Lewis, P.R. (1), M.C. Lobban : The effects of exercise on diurnal excretory rhythms in man.
J. Physiol. 143, 1958, S. 8.

Lewis, P.R. (2), M.C. Lobban : Dissociation of diurnal rhythms in human subjects living on abnormal time routines.
Quart. J. Exp. Physiol. 42, 1957, S. 371.

Lewis, P.R. (3), M.C. Lobban : The effects of prolonged periods of life on abnormal time routines upon excretory rhythms in human subjects.
Quart. J. Exp. Physiol. 42, 1957, S. 356.

Lewis, P.R. (4), M.C. Lobban : Electrolytic excretion in human subjects living on a twenty-two hour day.
J. Physiol. 128, 1955, S. 44.

Lewis, P.R. (5), M.C. Lobban : Persistence of a twenty-four hour pattern of diuresis in human subjects living on a twenty-two hour day.
J. Physiol. 125, 1954, S. 34.

Lewis, P.R. (6), M.C. Lobban, T.J. Shaw : Patterns of urine flow in human subjects during a prolonged period of life on a 22 hr. day.
J. Physiol. 133, 1956, S. 659.

Lewis, P.R. (7), M.C. Lobban : Patterns of electrolyte excretion in human subjects during a prolonged period of life on 22 hr. day. J. Physiol. 133, 1956, S. 670.

Liddle, G.W. : Analysis of Circadian Rhythms in Human Adrenocortical Secretory Activity. Arch. Intern. Med. (Chicago) 117, 1966, S. 739.

Lindhard, J. : Investigations into the conditions governing the temperature of the body. Denmark Expedition to North Shore of Greenland, No. 1, Copenhagen 1910, S. 75.

Lobban, M.C. (1) : The Entrainment of Circadian Rhythms in Man. In: Biological Clocks, C.S.H. Symp. Quant. Biol. 25, 1960, S. 325.

Lobban, M.C. (2) : Excretory rhythms in indigenous arctic peoples. J. Physiol. 143, 1958, S. 69 P.

Lobban, M.C. (3), H.W. Simpson : Diurnal excretory rhythms in man at high latitudes. J. Physiol. 155, 1961, S. 64 P.

Lobban, M.C. (4), B.E. Tredre : Diurnal rhythms of renal excretion and of body temperature in aged subjects. J. Physiol. 188, 1967, S. 48 P.

Lobban, M.C. (5), B.E. Tredre : Perception of light and the maintenance of human renal diurnal rhythms. J. Physiol. 189, 1967, S. 32 P.

Lobban, M.C. (6), B.E. Tredre : Renal diurnal rhythms in blind subjects. J. Physiol. 170, 1964, S. 29 P.

Lobban, M.C. (7) : Daily Rhythms of Renal Excretion in Arctic-Dwelling Indians and Eskimos.
Quart. J. Exp. Physiol. 52, 1967, S. 401.

Lobban, M.C. (8) : Human renal diurnal rhythms in an arctic mining community.
J. Physiol. 165, 1963, S. 75 P.

Lüderitz, B. (1) : Über Beziehungen zwischen der Harnausscheidung und der Rhythmik der Temperatur.
Verh. 3. Konf. IGBR, A. Med. Scand., Suppl. 278, 1953, S. 99.

Lüderitz, B. (2) : Über Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus.
A. Med. Scand. 152, Suppl. 307, 1955, S. 191.

Martel, P.J., G.W.G. Sharp, S.A. Slorach, H.J. Vipond : A study of the roles of adrenocortical steroids and glomerular filtration rate in the mechanism of the diurnal rhythm of water and electrolyte excretion.
J. Endocrinol. 24, 1962, S. 159.

Marx, H. : "Hypophysäre Insuffizienz" bei Lichtmangel.
Klin. Wschr. 24/25, 1946, S. 18.

Menninger-Lerchenthal, E. (1) : Periodizität in der Psychopathologie.
Maudrich, Wien, 1960.

Menninger-Lerchenthal, E. (2) : Physiologie und Pathologie der Tagesschablone.
Wien. Z. Nervenhlk. 15, 1958, S. 201.

Menzel, W. (1) : Menschliche Tag-Nacht-Rhythmik und Schichtarbeit.
Schwabe & Co, Basel/Stuttgart 1962.

Menzel, W. (2) : Wellenlänge, Phasenlage und Amplitude in der Nierenrhythmik des Menschen.
Verh. 3. Konf. IGBR 1949, A. Med. Scand., Suppl. 278, 1953, S. 95.

Menzel, W. (3) : Endogene Änderungen der Tagesrhythmik bei Gesunden und Kranken.
Med. Meteorol. Hefte 5, 1951, S. 28.

Menzel, W. (4) : Über latente Perioden.
Rep. 7th Int. Conf. SBR 1960, Panminerva Medica 1962, S. 112.

Menzel, W. (5), J. Blume, F.-L. von Schroeder : Klassifizierung klinischer Verläufe durch Periodenanalyse.
Z. Klin. Med. 155, 1958, S. 249.

Menzel, W. (6) : Neues aus der Periodenforschung in Biologie und Medizin.
Materia Med. Nordmark 15, 1963, S. 449.

Menzel, W. (7) : Zum Wesen der Tagesrhythmik.
Ärztl. Wschr. 1, 1947, S. 705.

Menzel, W. (8) : Klinische Ziele der Rhythmusforschung.
Verh. 4. Konf. IGBR 1953, A. Med. Scand., Suppl. 307, 1955, S. 107.

Menzel, W. (9) : Über den heutigen Stand der Rhythmenlehre in Bezug auf die Medizin.
Z. Altersforsch. 6, 1952, S. 26.

Menzel, W. (10) : Zur Physiologie und Pathologie des Nacht- und Schichtarbeiters.
Arbeitsphysiol. 14, 1953, S. 304.

Menzel, W. (11) : Zur Pathophysiologie des Nacht- und Schichtarbeiters.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 56, 1950, S. 169.

Menzel, W. (12), J. Blume, R. Silber : Weitere Untersuchungen zur Nierenrhythmik II.
Z. Ges. Exp. Med. 119, 1952, S. 654.

Menzel, W. (13), J. Blume, E. Lua : Untersuchungen zur Nierenrhythmik III.
Z. Ges. Inn. Med. 120, 1953, S. 396.

Menzel, W. (14) : Periodicity in Urinary Excretion in Healthy and Nephropathic Persons.
Symp. on Rhythmic Functions in the Living System 1961, Ann. N.Y. Acad. Sci. 98, 1962, S. 753.

Menzel, W. (15) : Über die Dauer langwelliger Perioden bei menschlichen Körperfunktionen.
Fortschr. Med. 73, 1955, S. 31.

Menzel, W. (16) : Rhythmen im Krankheitsverlauf.
Med. Klin. 6, 1966, S. 201.

Menzel, W. (17) : Spontane Leistungsschwankungen im menschlichen Organismus.
Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsschutz 3, 1955, S. 232.

Menzel, W. (18) : Langwellige Organperiodik im Rahmen von Regulationsvorgängen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 59, 1953, S. 399.

Migeon, C.J., F.H. Tyler, J.P. Mahoney, A.A. Florentin, H. Castle, E.L. Bliss, L.T. Samuels :
The diurnal variations of plasma levels and urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids in normal subjects, nightworkers and blind subjects.
J. Clin. Endocrinol. 16, 1956, S. 622.

Mills, J.N. (1), S.W. Stanbury : Persistent 24-h renal excretory rhythms on a 12-h cycle of activity.
J. Physiol. 117, 1952, S. 22.

Mills, J.N. (2) : Circadian Rhythms during and after three months in solitude underground.
J. Physiol. 174, 1964, S. 217.

Mills, J.N. (3) : Diurnal Rhythms in Urine Flow.
J. Physiol. 113, 1951, S. 528.

Mills, J.N. (4), S. Thomas, P.A. Yates : Reappearance of renal excretory rhythm after forced disruption.
J. Physiol. 125, 1954, S. 466.

Mills, J.N. (5), S. Thomas : Diurnal excretory rhythms in a subject changing from night to day work.
J. Physiol. 137, 1957, S. 65.

Mills, J.N. (6) : Human Circadian Rhythms.
Physiol. Rev. 46, 1966, S. 128.

Mills, J.N. (7) : Sleeping habits during four months in solitude.
J. Physiol. 189, 1967, S. 30 P.

Möllerström, J. (1) : Die Therapeutische Bedeutung der menschlichen Rhythmik.
Dtsch. Med. Wschr. 64, 1938, S. 990.

Möllerström, J. (2) : Om dygnsvariationer i blod- och urinsockerkurvan hos diabetiker.
Hygiea (Swed.), 91, 1929, S. 379.

Möllerström, J. (3) : Rhythmus, Diabetes und Behandlung.
Verh. 3. Konf. IGBR 1949, A. Med. Scand., Suppl. 278, 1953, S. 110.

Möllerström, J. (4) : Diurnal rhythm in severe diabetes mellitus.
Diabetes (Am.) 3, 1954, S. 188.

Möllerström, J. (5), Å. Swensson : Stoffwechselrhythmus bei Diabetikern.
Verh. 4. Konf. IGBR 1953, A. Med. Scand., Suppl. 307, 1955, S. 132.

Möllerström, J. (6), A. Sollberger : Fundamental Concepts underlying the Metabolic Periodicity in Diabetes.
Symp. on Rhythmic Functions in the Living System, Ann. N.Y. Acad. Sci. 98, 1962, S. 753.

Möllerström, J. (7) : En klinisk-experimentell studie över blod- resp. urinsockerhaltens dygnsvariationer vid näringstillförsel hos friska och diabetici. (Diss.).
A. Soc. Med. Suec. 56, 1930, S. 211.

Mühlmann, M. : Über die Ursache der täglichen Schwankung der Körpertemperatur.
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 69, 1898, S. 613.

Müller, L.R. : Lebensnerven und Lebenstriebe.
Berlin, 1931.

Murawsky, B.J., J. Crabbe : Effect of sleep deprivation on plasma 17-hydroxycorticosteroids.
J. Appl. Physiol. 15, 1960, S. 280.

Murphy, C.W., S. Kurlents, R.A. Cleghorn, D.O. Hebb : Absence of increased corticoid excretion with the stress of perceptual deprivation.
Canad. J. Biochem. Physiol. 33, 1955, S. 1062.

Murray, E.J., H.L. Williams, A. Lubin : Body temperature and psychological ratings during sleep deprivation.
J. Exp. Psychol. 56, 1958, S. 271.

Panofsky, H., F. Halberg : Human thermo-variance spectra II.
Exptl. Med. Surg. 19, 1961, S. 323.

Parmelee, A.H. Jr. : A study of one infant from birth to eight months of age.
A. Paediat. 50, 1961, S. 160.

Perkoff, G.T., K. Eik-Nes, C.A. Nugent, H.L. Fred, R.A. Nimer, L. Rusch, L.T. Samuels, F.H. Tyler : Studies of the diurnal variation of plasma 17-HOCS in man.
J. Clin. Endocrinol. 19, 1959, S. 432.

Peterson, R.E. : Plasma Corticosterone and Hydrocortisone Levels in Man.
J. Clin. Endocrinol. 17, 1957, S. 1150.

Philipsborn, E. von : Bedeutung der ökologischen Betrachtungsweise für die Rhythmusforschung.
Rep. 5th Int. Conf. SBR 1955, ACO-Print, Stockholm 1961, S. 128.

Pierach, A. (1) : Die vegetative Tagesrhythmik und ihre klinische Bedeutung.
Münch. Med. Wschr. 96, 1954, S. 465.

Pierach, A. (2) : Klinische Beobachtungen über vegetative Regulationsstörungen beim Einschlafen, Aufwachen und während des Schlafes.
Rep. 5th Int. Conf. SBR 1955, ACO-Print, Stockholm 1961, S. 130.

Pierach, A. (3) : Tagesrhythmus, Blutdruck und Altern.
Die Kapsel (R.P. Scherer) 7, 1960, S. 157.

Piéron, M. : Le Problème Physiologique du Sommeil.
Masson et Cie, Paris 1913.

Pincus, G. (1) : A diurnal rhythm in the excretion of urinary ketosteroids by young men.
J. Clin. Endocrin. 3, 1943, S. 195.

Pincus, G. (2) : Studies on the role of the adrenal cortex in the stress of human subjects. Recent Progr. Horm. Res. 1, 1947, S. 123.

Pittendrigh, C.S. (1) : The major features of circadian rhythms.
Rep. 7th Int. Conf. SBR 1960, Panminerva Medica 1962, S. 127.

Pittendrigh, C.S. (2) : Circadian rhythms and the circadian organization of living systems.
In. Biological Clocks, C.S.H. Symp. Quant. Biol. 25, 1960, S. 159.

Pittendrigh, C.S. (3) : Perspectives in the study of biological clocks.
Symp. Perspect. Marine Biol., Berkeley Univ. of California Press 1958, S. 239.

Pittendrigh, C.S. (4), V.G. Bruce : Daily rhythms as coupled oscillator systems and their relation to thermoperiodism and photoperiodism.
In: Photoperiodism and Related Phenomena in Plants and Animals.
Am. Ass. Adv. Sci., Publ. 55, 1959, S. 475.

Radnót, M. (1), E. Wallner : Periodicity in the Eosinophil Count in the Adrenal Cycle.
In: Photo-Neuro-Endocrine Effects in Circadian Systems, with Particular Reference to the Eye, Ann. N.Y. Acad. Sci. 117, 1964, S. 244.

Radnót, M. (2), E. Wallner, E. Török : Die Wirkung des Lichtes auf die Nebennierenrindenfunktion.
A. Med. Hung. 9, 1956, S. 231.

Radnót, M. (3), E. Wallner, M. Hönig : Netzhautfunktion und optico-vegetatives System.
A. Chirurg. Hung. 2, 1961, S. 419.

Radnót, M. (4), J. Oláh : Die Wirkung des Lichtes auf die Zahl der eosinophilen Blutzellen.
A. Med. Hung. 11, 1958, S. 393.

Radnót, M. (5) : Significance of the retina in the optovegetative function.
In: Atti VII Conf. Intern. Soc. Stud. Ritm. Biol. Turin: Panminerva Medica, 1962, S. 127.

Regelsberger, H. : Der bedingte Reflex und die vegetative Rhythmik des Menschen, dargestellt am Elektrodermatogramm.
A. Neurovegetativa, Suppl. 1, Springer, Wien 1952.

Rein, H., M. Schneider : Physiologie des Menschen.
Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1960.
Schlaf-Wach-Rhythmus S. 558ff.
Tagesschwankungen der Körpertemperatur S. 216.

Richter, C.P. (1) : Biological Clocks in Medicine and Psychiatry. Shock-phase Hypothesis.
Proc. Nat. Acad. Sci. 46, 1960, S. 1506.

Richter, C.P. (2) : Hormones and Rhythms in Man and Animals.
Rec. Prog. in Hormone Res. 13, 1957, S. 105.

Rosenbaum, J.D., B.C. Ferguson, R.K. Davis, E.C. Rossmeisl : The influence of cortisone upon the diurnal rhythm of renal excretory function.
J. Clin. Invest. 31, 1952, S. 507.

Rud, F. : The Eosinophil Count in Health and in Mental Disease. A Biochemical Study.
A. Psychiat. et Neurol., Suppl. 40, 1947, S. 1.

De Rudder, B. : Über sog. "kosmische" Rhythmen beim Menschen.
Thieme, Stuttgart 1948.

Rutenfranz, J. : The development of circadian system functions during infancy and childhood.
In: Circadian Systems. Rep. 39th Ross Conf. Ped. Res., 1961, S. 38.

Sandberg, A.A., D H. Nelson, E.H. Glenn, F.H. Tyler, L.T. Samuels : 17-Hydroxycorticosteroids and 17-ketosteroids in urine of human subjects: clinical application of a method employing β-Glucuronidase hydrolysis.
J. Clin. Endocrinol. 13, 1953, S. 1445.

Scharrer, E. (1) : Über ein vegetatives optisches System.
Klin. Wschr. 16, 1937, S. 1521.

Schaefer, K.E., B.R. Clegg, C.R. Carey, J.H. Dougherty, B.B. Weybrew : The effect of isolation in a constant environment on periodicity of physiological functions and performance.
Aerospace Med. 36, 1965, S. 162.

Scharrer, E. (2) : General Concepts and Historical Background.
Symp. Photo-Neuro-Endocrine Effects in Circadian Systems with Particular Reference to the Eye, 1963; Ann. N.Y. Acad. Sci. 117, 1964, S. 1.

Schenk, P. : Einfluß der Tageszeit auf den Menschen
Grenzgeb. Med. 1949, S. 137.

Schulte, W. : Der Schlafentzug und seine Folgen.
Med. Klin. 54, 1959, S. 969.

Schultz, J.H. : Lebensrhythmen und Psychotherapie.
Dtsch. Med. Wschr. 64, 1938, S. 996.

Sharp, G.W.G. (1) : Reversal of diurnal temperature rhythms in man.
Nature 190, 1961, S. 146.

Sharp, G.W.G. (2) : Reversal of diurnal rhythms of water and electrolyte excretion in man.
J. Endocrinol. 21, 1960, S. 97.

Sharp, G.W.G. (3) : The effect of light on diurnal leucocyte variations.
J. Endocrinol. 21, 1960, S. 213.

Sharp, G.W.G. (4) : The effect of light on the morning increase in urine flow.
J. Endocrinol. 21, 1960, S. 219.

Sharp, G.W.G. (5), S.A. Slorach, H.J. Vipond : Diurnal rhythms of Keto- and Ketogenic steroid excretion and the adaptation to changes of the activity-sleep routine.
J. Endocrinol. 22, 1961, S. 377.

Simpson, G.E. : Diurnal variations in the rate of urine excretion for two hour intervals : some associated factors.
J. Biol. Chem. 59, 1924, S. 107.

Sollberger, A. (1) : Biological Rhythm Research.
Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1965.

Sollberger, A. (2) : Tagesschwankungen in der Streuung biologischer Werte.
Verh. 4. Konf. IGBR 1953, A. Med. Scand. Suppl. 307, 1955, S. 69.

Sollberger, A. (3) : Biological Rhythms in Medicine.
Ve Congr. Intern. Méd. Neo-Hippocratique 1962. Soc. Intern. Méd. Neo-Hippocratique.

Sollberger, A. (4) : Biological measurement in time, with particular reference to synchronization mechanisms.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 138, 1967, S. 561.

Stanbury, S.W., A.E. Thomson : Diurnal variations in electrolyte excretion.
Clin. Sci. 10, 1951, S. 267.

Stephens, G.C. : Populations as Circadian Systems.
In: Circadian Systems, Rep. 39th Ross Conf. Ped. Res. 1961, S. 83.

Straub, H. : Über Schwankungen in der Tätigkeit des Atemzentrums speziell im Schlaf.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 117, 1915, S. 397.

Strughold, H. : Physiological day-night cycle in global flights.
J. Aviation Med. 23, suppl. 80, 1952, S. 464.

Sutermeister, H.M. : Über Rhythmusforschung in der Medizin.
Praxis, 35, 1949, S. 1.

Topitz, A. : 24-Stunden-Rhythmus und Flugreisen.
6th Conf. SBR., 1957.

Toulouse, E., H. Piéron : Le mécanisme de l'inversion, chez l'homme, du rythme nycthéméral de la température.
J. Physiol. (Paris) 9, 1907, S. 425.

Tränkle, W. : Rhythmologische Abläufe als psycho-physischer Ausdruck.
Rep. 5th Int. Conf. SBR, ACO-Print, Stockholm 1961, S. 167.

Tyler, F.H., C. Migeon, A.A. Florentin, L.T. Samuels : The diurnal variation of 17-hydroxycortico-steroid levels in plasma.
J. Clin. Endocrin. 14, 1954, S. 774.

Ulich, E. : Zur Frage der Belastung des arbeitenden Menschen durch Nacht- und Schichtarbeit.
Psychol. Rundschau 8, 1956, S. 42.

Vassal, L. : Le rythme nycthéméral chez l'homme.
Rep. 5th Int. Conf. SBR, ACO-Print, Stockholm 1961, S. 173.

Visscher, M.B., F. Halberg : Daily rhythms in numbers of circulating eosinophils and some related phenomena.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 59, 1955, S. 834.

Völker, H. : Über die tagesperiodischen Schwankungen einiger Lebensvorgänge des Menschen.
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 215, 1927, S. 43.

Wachholder, K. (1) : Die allgemeinen physiologischen Grundlagen der Entstehung von Lebensrhythmen.
Verh. 4. Konf. IGBR 1953, A. Med. Scand., Suppl. 307, 1955, S. 21.

Wachholder, K. (2), A. Beckmann : Rhythmische reziprok alternierende Schwankungen des weißen Blutbildes und ihre Bedeutung für die Erkennung der Funktionsweise des vegetativen Zentralnervensystems.
Verh. 3. Konf. IGBR 1949, A. Med. Scand., Suppl. 278, 1953.

Waldow, F. : Grundlage und Bedeutung des biologischen Lebensrhythmus.
Die Kapsel (R.P. Scherer) 7, 1960, S. 151.

Young, J.Z. : The photoreceptors of lampreys. II. The function of the pineal complex.
J. Exp. Biol. 12, 1935, S. 254.

Wever, R. : Possibilities of phase-control, demonstrated by an electronic model.
In: Biological Clocks, C.S.H. Symp. Quant. Biol., Vol. 25, 1960, S. 197.

Lebenslauf

Am 29.10.1942 wurde ich, Antje Sontag, als Kind des damaligen Marinedekans Kurt Sontag und seiner Frau Ingeborg, geb. Middendorff, in Kiel geboren. Meine Schulzeit begann ich im Frühjahr 1949 in Bad Segeberg und beendete sie am 12. Februar 1962 in Kiel durch das Abitur.

Im gleichen Sommer begann ich an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel das Studium der Medizin. Hier legte ich im Frühjahr 1963 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Herbst 1964 die Ärztliche Vorprüfung ab.

Die ersten beiden klinischen Semester studierte ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen, wo ich auch unter Anleitung von Professor Dr. D. Langen meine Dissertation im Herbst 1965 begann.

Zum Winter 1965/66 immatrikulierte ich mich erneut an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel und beendete das Medizinische Staatsexamen im Januar 1968.